

# Systematischer Review der Literatur über therapeutische Möglichkeiten der Vulvodynie und ihrer Subtypen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor  
medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Cathleen Greif  
geboren am 17. Dezember 1971 in Blankenburg/ Harz

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Untersucher
CCT	klinisch kontrollierte Studien
CENTRAL	Cochrane central register of controlled trials
CG	Untersucher
EMG	elektromyographisch gesteuertes Biofeedback
GV	Geschlechtsverkehr
HPV	Humanes Papillomavirus
INF- $\alpha$	Interferon-alpha
INF- $\beta$	Interferon-beta
ISSVD	International Society for the Study of Vulval Diseases
MAP	Muskelaktionspotentiale
Medline	Literaturdatenbank
n	Anzahl
NVA	national Vulvodynia Assoziation
PCR	Polymerase-chain-reaction
PE	Untersucher
PUBMED	Literaturdatenbank
RCT	randomisiert kontrollierte Studien
s.c.	subkutan
VVS	Vulvavestibulitis Syndrom

## **Tabellenverzeichnis**

[Tabelle 1: ISSVD Terminologie und Klassifikation des Vulvaschmerzes \(2003\)](#)

[Tabelle 2: Interne Validität](#)

[Tabelle 3: Externe Validität](#)

[Tabelle 4: Beurteilung der Studienqualität](#)

[Tabelle 5: Evidenzgrade](#)

[Tabelle 6: Systematische Verzerrungen](#)

[Tabelle 7: Suchstrategie mit PubMed](#)

[Tabelle 8: Suchstrategie mit CENTRAL](#)

[Tabelle 9: Laufende Studien zum Thema Vulvodynie und Therapie](#)

[Tabelle 10: Eingeschlossene Studien](#)

[Tabelle 11: Ausgeschlossene Studien](#)

[Tabelle 12: Applikationsarten für Interferon](#)

[Tabelle 13: Operative Therapieoptionen](#)

[Tabelle 14: Einschätzung der Studienqualität](#)

[Tabelle 15: Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien](#)

[Tabelle 16: Therapievergleiche](#)

## **Abbildungsverzeichnis**

[Abbildung 1: Therapiestudien](#)

## Abkürzungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Zusammenfassung

### 1. Einleitung

#### 1.1 Krankheitsbild Vulvodynie

##### 1.1.1 Definition des Krankheitsbildes Vulvodynie

##### 1.1.2 Einteilung der Vulvodynie in Subtypen

###### 1.1.2.1 Zyklische Vulvovaginitis

###### 1.1.2.2 Vulvavestibulitis

###### 1.1.2.3 Essentielle Vulvodynie

###### 1.1.2.4 Vulvaschmerz mit Beziehung zu bestimmten Erkrankungen

#### 1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Vulvodynie und ihrer Subtypen

##### 1.2.1 Epidemiologie

##### 1.2.2 Ätiologie

###### 1.2.2.1 Ätiopathogenese des Schmerzes

###### 1.2.2.2 Ätiologische Konzepte zur Entstehung von Schmerzen am Genitale

###### 1.2.2.2.1 Einfluss entzündlicher Prozesse

###### 1.2.2.2.2 Einfluss infektiöser Faktoren

###### 1.2.2.2.3 Einfluss mechanischer/ traumatischer Faktoren

###### 1.2.2.2.4 Einfluss des Tonus der Beckenbodenmuskulatur

###### 1.2.2.2.5 Sonstiges

#### 1.3 Diagnostik und Therapie

##### 1.3.1 Allgemein unterstützende Maßnahmen

##### 1.3.2 Konservative Therapie

###### 1.3.2.1 Pharmakologische Therapie

###### 1.3.2.1.1 Topische Medikamente

###### 1.3.2.1.2 Orale Medikamente

###### 1.3.2.1.3 Injektionen

###### 1.3.2.2 Nichtpharmakologische Therapie

###### 1.3.2.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Biofeedback (EMG)

###### 1.3.2.2.2 Verhaltenstherapie

##### 1.3.3 Chirurgische Therapie

###### 1.3.3.1 Perineoplastie, Vestibuloplastie und Vestibulektomie

###### 1.3.3.2 Lasertherapie

##### 1.3.4 Alternative Medizin

[1.3.4.1 Oxalat-arme Diät](#)

[1.3.4.2 Akupunktur](#)

[1.3.4.3 Hypnosetherapie](#)

## **2. Fragestellung**

[2.1 Zielparameter](#)

[2.2 Notwendigkeit eines Systematischen Review bezüglich o.g. Krankheitsbilder](#)

## **3. Material und Methoden**

[3.1 Literaturrecherche](#)

[3.1.1 Elektronische Datenbanken](#)

[3.2 Einschlusskriterien](#)

[3.3 Analyse der Studiendaten](#)

[3.3.1 Interne Validität](#)

[3.3.2 Externe Validität](#)

[3.4 Beurteilung der Studienqualität](#)

## **4. Ergebnisse**

[4.1 Ergebnisse der Suchstrategie](#)

[4.2 Studienbeschreibung](#)

[4.2.1 Erfüllung der Einschlusskriterien](#)

[4.2.2 Studienbeschreibung](#)

[4.2.2.1 Konservative Therapie](#)

[4.2.2.1.1 Pharmakologische Therapie](#)

[4.2.2.1.1.1 Topische Medikamente](#)

[4.2.2.1.1.2 Orale Medikamente](#)

[4.2.2.1.1.3 Injektionen](#)

[4.2.2.1.2 Nichtpharmakologische Therapie](#)

[4.2.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Feedback](#)

[4.2.2.1.2.2 Verhaltenstherapie](#)

[4.2.2.2 Chirurgische Therapie](#)

[4.2.2.2.1 Operation](#)

[4.3 Methodologische Qualität](#)

[4.3.1 Studiendesign und Randomisierung](#)

[4.3.2 Verblindung](#)

[4.3.3 Patienten](#)

[4.3.4 Diagnose](#)

[4.3.5 Intervention/ Dosierung](#)

[4.3.6 Responstrate](#)

[4.3.7 Follow-up Untersuchungen](#)

[4.3.8 Nebenwirkungen/ Drop-out-Rate](#)

[4.4 Beurteilung der Studienqualität](#)

## **5. Diskussion**

[5.1 Diskussion der Versuchsergebnisse von Therapiestudien](#)

[5.2.1 Konservative Therapie](#)

[5.2.1.1 Pharmakologische Therapie](#)

[5.2.1.1.1 Topische Externa](#)

[5.2.1.1.2 Orale Medikamente](#)

[5.2.1.1.3 Injektionen](#)

[5.2.1.2 Nichtpharmakologische Therapie](#)

[5.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Biofeedback](#)

[5.2.1.2.2 Verhaltenstherapie](#)

[5.2.2 Chirurgische Medizin](#)

[5.2.2.1 Operative Therapie](#)

[5.2.2.2 Lasertherapie](#)

[5.2.3 Alternative Medizin](#)

[5.2.3.1 Oxalat-arme Diät](#)

[5.2.3.2 Akupunktur](#)

[5.2.3.3 Hypnosetherapie](#)

[5.3 Kritische Beurteilung der Stärken und Schwächen des Reviews](#)

[5.3.1 Stärken und Schwächen der Suchstrategie](#)

[5.3.2 Interne Validität](#)

[5.3.3 Externe Validität](#)

## **6. Schlussfolgerungen**

[6.1 Empfehlungen für die Praxis](#)

[6.2 Schlussfolgerungen für die Forschung](#)

## **7. Literatur**

## **8. Anhang**

[8.1 Tabellarischer Lebenslauf](#)

[8.2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen und wissenschaftliche Vorträge](#)

[8.3 Ehrenwörtliche Erklärung](#)

[8.4 Danksagung](#)

## **Zusammenfassung**

Bislang existierte keine evidenzbasierte Leitlinie zur kausalen oder symptomatischen Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen. Der vorliegende systematische Review verfolgte das Ziel, für das Krankheitsbild Vulvodynie und ihrer Subtypen einen Therapieleitfaden zu erstellen.

Dazu wurde eine umfangreiche Literaturrecherche u.a. mittels PubMed (bis 4/2005) und dem Cochrane central register of controlled trials durchgeführt, um randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und klinisch kontrollierte Studien (CCT) mit therapeutischen Optionen für die Vulvodynie und ihrer Subtypen herauszufinden.

Es wurden 66 Arbeiten mittels spezifischer Literatursuche herausgefiltert und auf die Einschlusskriterien genauer untersucht. Nach Durcharbeiten der Abstrakts oder Originalarbeiten konnten nur 9 Studien in unseren Review eingeschlossen werden, welche kritisch analysiert wurden.

Bei allen eingeschlossenen 9 Studien wurden insgesamt 6 unterschiedliche Therapieoptionen für die Vulvodynie und ihre Subtypen angewendet (topische und orale Medikamente, Injektionen, EMG, Verhaltenstherapie, chirurgische Optionen). Diese Heterogenität der Interventionen machte eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und die Erstellung einer Metaanalyse nicht möglich.

Aufgrund der qualitativ und quantitativ unzureichenden RCT's und CCT's konnte kein konkreter Therapieleitfaden für die Vulvodynie und ihre Subtypen erstellt werden. Die gegebenen Empfehlungen für die Praxis sind daher kritisch zu betrachten, zumal die 9 eingeschlossenen Studien aufgrund des hohen Bias-Risikos mit Grad C nur einen mittleren bis geringen Empfehlungsgrad aufwiesen.

Für die tägliche Praxis ergaben sich Empfehlungen, dass zunächst eine konservative Therapie erfolgen sollte und nur in therapieresistenten Fällen auf die chirurgische Möglichkeit zurückgegriffen werden sollte. Die Therapie sollte auf den entsprechenden Subtyp der Vulvodynie abgestimmt sein. Es konnte jedoch für keine Therapieoption ein entscheidender Vorteil bezüglich eines Wirksamkeitsnachweises gefunden werden.

Daher wurde evident, dass es neben einer weiteren Abklärung der Ätiologie weitere Verbesserungen der konservativen und operativen Therapien der Vulvodynie und ihrer Subtypen geben muss. Daher werden an die Forschung spezielle Anforderungen gestellt. Neben einer quantitativen Steigerung von randomisiert kontrollierten Studien müssen doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit konsequenter Verblindung, größeren Stichproben und längeren Follow-up's folgen, um Behandlungsmodalitäten ausreichend beurteilen und vergleichen zu können.

Damit wird auf die dringende Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen.



## 1. Einleitung

Chronische idiopathische und therapieresistente Schmerzen am äußeren Genitale der Frau werden mit dem Überbegriff Vulvodynie bezeichnet und stellen ein häufiges Krankheitsbild in der täglichen Praxis dar. Unter dem Begriff Vulvodynie werden verschiedene Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese subsumiert. Für die behandelnden Ärzte bedeutet die Vulvodynie häufig eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung.

### 1.1 Krankheitsbild Vulvodynie

#### 1.1.1 Definition des Krankheitsbildes Vulvodynie

Die Klassifikation der Vulvodynie ist schwierig und nach wie vor Ansatzpunkt von Diskussionen. In der Diagnostik und Therapie muss klar unterschieden werden zwischen Vulvaschmerzen mit Beziehung zu definierten Krankheitsbildern, wie Infektionen, entzündlichen Dermatosen, Neoplasien oder neurologischen Erkrankungen und idiopathischen Vulvaschmerzen (Moyal-Barracco und Lynch 2004). Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Therapie der idiopathischen Vulvaschmerzen und ihrer Untergruppen (siehe **Tabelle 1**).

#### A) Vulvaschmerz in Beziehung zu bestimmten Erkrankungen

**1) Infektion** (z.B. Candidiasis, Herpes etc.)

**2) Entzündung** (z.B. Lichen planus, blasenbildende Erkrankungen etc.)

**3) Neoplasie** (z.B. M. Paget, Spinozelluläres Karzinom etc.)

**4) Neurologisch** (z.B. Herpes Neuralgie, Spinalnervkompression etc.)

#### B) Vulvodynie

##### 1) Generalisiert

**a) provoziert** (sexuell, nichtsexuell oder beides)

b) nicht provoziert

**c) gemischt** (provoziert oder nichtprovoziert)

##### 2) Lokalisiert

**a) provoziert** (sexuell, nichtsexuell oder beides)

b) nicht provoziert

**c) gemischt** (provoziert oder nichtprovoziert)

---

Tabelle 1: ISSVD Terminologie und Klassifikation des Vulvaschmerzes (2003) (Moyal-Barracco und Lynch 2004)

Seit 1976 bemüht sich die „International Society for the Study of Vulvar Diseases“ (ISSVD) um eine klare Definition des Begriffes Vulvodynie und erkannte erstmals den

idiopathischen Vulvaschmerz als selbstständiges Krankheitsbild an. Seither wurde dafür der Begriff „burning vulva syndrome= brennender Vulvaschmerz“ verwendet. Im weiteren Verlauf wurde der Begriff „Vulvodynia“ (= Vulvodynie) verwendet. Später erfolgte eine Unterscheidung in 2 Subtypen „dysesthetic vulvodynia“ (= dysästhetische Vulvodynie) und „Vestibulitis“. 1984 konkretisierte die ISSVD den Begriff „Vulvodynie“ als chronische Empfindungsstörungen der Vulva, insbesondere jene, die durch Brennen, Stechen, Reizung und Berührungsempfindlichkeit charakterisiert sind (ISSVD 1984, McKay et al. 1991). 2003 wurde die eingangs dargestellte Klassifikation (siehe **Tabelle 1**) aufgestellt, die die aktuelle Arbeitsgrundlage darstellt. Die Vulvodynie wird als Ausschlussdiagnose definiert, bei der der Scheidenschmerz ohne größere anatomische oder neurologische Veränderungen auftritt. Diese neue Klassifikation berücksichtigt zusätzlich, ob die Schmerzen generalisiert oder lokalisiert auftreten und unterscheidet dadurch die Subtypen. Die Subtypen unterscheiden sich weiterhin in der Auslösung des Schmerzes. Der Schmerz kann spontan und/ oder infolge mechanischer Provokation entstehen (siehe **Tabelle 1**).

Das Beschwerdebild kann dem sogenannten Dynie-Symptomkomplex zugeordnet werden (Wessermann und Reich 1996). Zu diesem Komplex zählen u.a. die Glossodynie, Proktodynie und Prostadynie. Die Vulvodynie unterscheidet sich vom Pruritus vulvae dadurch, dass in selten Fällen Hautbefunde als Folge von kontinuierlichem Reiben, Scharren oder Exkorationen vorliegen (McKay 1985).

Neben den ISSVD Klassifikationen werden in der Praxis verschiedene andere Klassifikationen verwendet, die sich vor allem in älteren Publikationen wiederfinden (siehe 1.1.2 Einteilung der Vulvodynie in Subtypen): Zyklische Vulvovaginitis, Vulvavestibulitis, essentielle Vulvodynie, Dermatosen der Vulva und andere Ursachen.

### **1.1.2 Einteilung der Vulvodynie in Subtypen**

Der Begriff Vulvodynie beschreibt chronische Schmerzen des äußeren Genitale.

McKay entwickelte verschiedene Subtypen der Vulvodynie, welche sich aus einer ausführlichen Anamnese und umfangreichen klinischen Untersuchung ergaben (McKay 1988). Diese Einteilung hat sich bezüglich der auszuwählenden möglichen Therapieoption bewährt.

Die Vulvodynie hat zahlreiche Differentialdiagnosen, die es zu beachten gilt (Masheb et al. 2000). Leider herrscht auch in der Literatur große Verwirrung über die Diagnosen

von ähnlichen gynäkologischen oder sexuellen Störungen, wie Dyspareunie, Vaginismus und Beckenschmerz.

#### **1.1.2.1 Zyklische Vulvovaginitis**

Die zyklische Vulvovaginitis ist durch episodisch auftretende Schmerzen charakterisiert. Gewöhnlich beginnen sie nach Geschlechtsverkehr (GV) oder treten während der Lutealphase des Menstruationszyklus auf. Die Genese ist letztendlich ungeklärt, obwohl vielfach eine hypersensitive Reaktion auf *Candida albicans* diskutiert wird (Paavonen 1995, Ashman und Ott 1989). Patientinnen mit diesem Subtyp konsultieren überwiegend den Gynäkologen.

#### **1.1.2.2 Vulvavestibulitis**

Der Subtyp Vulvavestibulitis, auch fokale Vulvitis oder Vulvavestibulitis Syndrom genannt (VVS), wird wie folgt definiert: (1) starke Schmerzen nach Berührung am Vestibulum vaginae; (2) Berührungsempfindlichkeit nach Q-Tip Druck innerhalb des Vestibulums und (3) umschriebenes Erythem unterschiedlicher Grade am Vestibulum, bevorzugt im Bereich der Öffnung der Bartholinschen Drüsen (Friedrich 1987, Marinoff und Turner 1991). Es besteht eine Dyspareunie sowie eine umschriebene schmerzhafte Berührungsempfindlichkeit der Schleimhaut am Introitus und im Vestibulum vaginae (positiver Q-Tip-Test), zum Beispiel beim Einführen eines Tampons, Tragen enger Kleidung oder beim Fahrradfahren. Bei der klinischen Untersuchung können bei einem Teil der Patientinnen umschriebene Erytheme unterschiedlichen Ausmaßes, meist um die Ausführungsgänge der in das Vestibulum mündenden Drüsen oder an der hinteren Kommissur zwischen 5 und 7 Uhr in Steinschnittlage beobachtet werden.

Die Ätiologie und Pathogenese der Vulvavestibulitis wird kontrovers diskutiert. Chaim et al. fand in einer Studie eine signifikante Erhöhung von Mastzellen im Vulvagewebe von Patienten mit Vestibulitis im Vergleich zur Kontrolle (Chaim et al. 1996). In anderen Fällen wurden subklinische HPV-Infektionen als Auslöser beschrieben (Turner und Marinoff 1988, Marinoff und Turner 1992, Gentile et al. 1997). Die Bedeutung von HPV wird jedoch kontrovers diskutiert. Dass humane Papillomaviren eine Ursache in der Pathogenese einer Vestibulitis spielen, konnte durch Studien mit Molekulartechnik nicht bestätigt werden (Wilkinson et al. 1993, de Deus et al. 1995). Des weiteren stellten McCormack (McCormack 1990) und Fitzpatrick (Fitzpatrick et al. 1993) eine erhöhte Konkordanzrate zwischen Vulvavestibulitis und interstitieller Zystitis fest.

Bohm-Starke et al. untersuchte immunohistochemisch Biopsien, welche 21 Frauen mit VVS seitlich der Bartholinschen Drüsen entnommen wurden. Sie zeigten eine signifikante Erhöhung intraepithelialer Nervenendigungen bei Frauen mit VVS. Dieses deutete auf eine veränderte Nervenversorgung in den betroffenen Arealen hin (Bohm-Starke et al. 1998).

#### **1.1.2.3 Essentielle Vulvodynie**

Die essentielle Vulvodynie ist ebenso unter dem Begriff dysästhetische Vulvodynie bekannt (McKay 1988). Der Erkrankungsgipfel ist meist perimenopausal oder postmenopausal. Die Beschwerden äußern sich als ein Gefühl des Brennens der Vulva, welches chronisch und spontan, ohne identifizierbaren Auslösefaktor auftreten kann. Zunächst ist der Krankheitsverlauf von vorübergehenden Remissionen geprägt, später können die Schmerzen chronisch persistieren (McKay 1993, McKay 1992, Paavonen 1995). Im Unterschied zur zyklischen Vulvovaginitis treten die Schmerzen nicht zyklisch auf. Bei der essentiellen Vulvodynie stehen sensorische Missempfindungen im Bereich der Vulva, wie brennende Schmerzen im Vordergrund. Diese können die gesamte Vulva einschließlich der großen Labien betreffen und mit urethralen oder rektalen Beschwerden einhergehen (Gerber und Hirle 2004). Diese haben wahrscheinlich eine neurologische Ursache und ähneln Schmerzen wie bei postherpetischer Neuralgie oder Glossodynie. Die genitale Untersuchung ist häufig ohne Befund. Q-Tip-Test und Dyspareunie sind eher gering ausgeprägt. Die Diagnose wird als Ausschlussdiagnose gestellt.

#### **1.1.2.4 Vulvaschmerz mit Beziehung zu bestimmten Erkrankungen**

Verschiedene Dermatosen im Genitalbereich der Frau können ebenso zu Schmerzsituationen der Vulva führen. Zu nennen sind dabei die allergische und irritative Kontaktdermatitis sowie das fixe Arzneimittelexanthem. Bullöse Autoimmunerkrankungen, wie Pemphigus vulgaris, das bullöse Pemphigoid, das vernarbende Schleimhautpemphigoid sowie lineare IgA-Dermatosen, werden als typische Auslöser für eine Vulvodynie beschrieben (McKay 1991). Ferner können der Lichen sclerosus et atrophicus, der erosive Lichen ruber, eine Psoriasis inversa und Akne inversa an der Vulva symptomatisch werden. Schmerzhafte rezidivierende Ulzera können beim Behcet-Syndrom auftreten. Auch ein genitaler (extramammärer) Morbus Paget kann selten zu Schmerzen im Genitalbereich führen. Infektionen im Genitalbereich, wie primärer oder rezidivierender Herpes genitalis zählt wegen der starken Entzündungsreaktion zu einer der schmerzhaftesten Vulvaerkrankung. Auch

durch Trichomonas vaginale führen starke Entzündungsreaktionen zu chronischen, brennenden Schmerzen. Seltener führen bakterielle Infektionen zum Beispiel durch A-Streptokokken oder Staphylococcus aureus zu ähnlichen brennenden Schmerzen (Petersen 2005).

Patientinnen mit Vulvadermatosen konsultieren häufig zu erst den Dermatologen.

## **1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Vulvodynie und ihrer Subtypen**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Schmerzsyndromen am Genitale der Frau liegen nicht vor. Literaturangaben existieren nur über Konsultationen von Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen beim Gynäkologen. In den USA sind bis zu 15% der Besuche in einer gynäkologischen Praxis auf die chronischen Schmerzen im Bereich der Vulva zurückzuführen (Goetsch 1991, Chadha et al. 1998). In Deutschland waren es sogar 34% mit der Diagnose dysästhetische Vulvodynie (=essentielle Vulvodynie) und 17% mit Vulvavestibulitis, welche eine interdisziplinäre Sprechstunde für Genitaldermatosen der Frau aufsuchten (Schmidt et al. 2001). Die meisten betroffenen Frauen sind Kaukasier und verheiratet. Die ersten Symptome treten meist in den reproduktiven Jahren (21-50 Jahre) auf. Die häufigsten beschriebenen Symptome sind Vulvaschmerz (86,3%), Dyspareunie (70,8%), Vulvajuckreiz (36,0%) und/ oder Veränderungen der Genitalhaut (Hansen et al. 2002).

### **1.2.2 Ätiologie**

#### **1.2.2.1 Ätiopathogenese des Schmerzes**

Als anatomisches Korrelat der Nozizeption werden intraepidermale Nervenfasern, so genannte Nozizeptoren angesehen (Wesselmann und Reich 1996, Wesselmann et al. 1997). Diese kommen als dünne afferente A $\delta$ - (helle Schmerzqualität) oder C-Nervenfasern (dumpfe Schmerzqualität) in allen Organen außer dem Zentralnervensystem vor. Sie werden durch mechanische oder physikalische Reize erregt. Die Fasern enden im Hinterhorn des Rückenmarkes. Bei ihrer Erregung kommt es zur Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat, welches an spezielle Glutamatrezeptoren bindet und zur synaptischen Erregung von Hinterhornneuronen führt. Diese senden ihre Informationen direkt oder über Zwischenneurone im Tractus spinothalamicus zu den Thalamuskernen, wo eine Umschaltung auf das limbische System (Wahrnehmung als unangenehme Empfindung) und zum Kortex (Schmerzinterpretation) erfolgt. Diese neuronale Information über Schmerzereignisse

kann im Zentralnervensystem vielfach moduliert werden (physiologisch v.a. durch hemmende Mechanismen wie z.B. Ausschüttung von Endorphinen, Serotonin, GABA). Bei wiederholten oder andauernden Schmerzreizen können die funktionellen synaptischen Veränderungen auch bis an das Lebensende bestehen bleiben. Diese Schmerzspuren im Nervensystem werden häufig als „Schmerzgedächtnis“ bezeichnet. Es ist daher klinisch äußerst bedeutsam, die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses im Nervensystem zu verhindern (Sandkühler 2001). Die hemmende Beeinflussung o.g. Stoffe ist Ansatzpunkt einer Schmerztherapie.

#### **1.2.2.2 Ätiologische Konzepte zur Entstehung von Schmerzen am Genitale**

Die Ätiologie der Vulvodynie und ihrer Subtypen ist weitgehend unbekannt. Verschiedenste Hypothesen über Erkrankungsursachen bestehen. Auch wird postuliert, dass es am wahrscheinlichsten ist, dass es mehrere Ursachen für die Erkrankungen gibt (Haefner et al. 2004).

##### **1.2.2.2.1 Einfluss entzündlicher Prozesse**

Der Begriff „Vulvavestibulitis“ wurde in den letzten 10 Jahren mit der Annahme eingeführt, dass ein entzündlicher Prozess Ursache für die starke Berührungsempfindlichkeit am Scheideneingang ist (Marinoff und Turner 1991, Michlewitz et al. 1989, Furlonge et al. 1991, Friedrich 1988, Bornstein und Kaufman 1989, Westrom 1991, Mann et al. 1992). Bohm-Starke und Westrom zeigten in neueren Studien, dass es bei Patientinnen mit VVS zu einer Nervenfaserverproliferation im Bereich des Vestibulums kommt, was mit einem chronisch entzündlichen Prozess in Einklang stehen könnte (Westrom und Willen 1998, Bohm-Starke et al. 1998). Die genaue Ätiologie und Pathogenese wurde bisher noch nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert (Marinoff und Turner 1991, Chaim et al. 1996, Bergeron et al. 1994, Lundqvist et al. 1997, Prayson et al. 1995).

##### **1.2.2.2.2 Einfluss infektiöser Faktoren**

Verschiedene Studien berichten, dass Genitalinfektionen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines VVS assoziiert sind (Smith et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass 46-80% der Frauen mit Vestibulitis unter einer wiederholten vaginalen Candidose leiden (Friedrich 1987, Bornstein und Kaufman 1989, Baggish et al. 1997, Bazin et al. 1994, Furlonge et al. 1991, Mann et al. 1992, Pagano 1999). Witkin et al., Ashman & Ott sowie Marinoff & Turner nehmen ebenfalls an, dass die zyklische Vulvovaginitis als Subtyp der Vulvodynie durch eine hypersensitive Reaktion auf

Kandida-Antigen hervorgerufen wird (Witkin et al. 1988, Ashman und Ott 1989, Marinoff und Turner 1986).

Bornstein et al. (Bornstein et al. 1996) unterstützten mit ihren Studienergebnissen die Idee, dass die Vulvavestibulitis mit HPV assoziiert ist. In mehr als der Hälfte aller Patientinnen konnten sie diese Viren mittels Polymerase-chain-reaction (PCR) nachweisen. In verschiedenen kleineren Studien (Turner und Marinoff 1988, Umpierre et al. 1991, Bazin et al. 1994) wurde ebenfalls die Präsenz von HPV-DNA bei der Vulvavestibulitis nachgewiesen. Bornstein et al. (Bornstein et al. 1997b) konnten beispielsweise einen Durchseuchungsgrad mit HPV von 51%, Koutsky et al. (Koutsky et al. 1992) von 47% und Sonnendecker et al. (Sonnendecker et al. 1993) sogar von 77% aller Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen im Vergleich zu gesunden Vergleichsgruppen zeigen. Auch berichteten Patientinnen selbst über eine Assoziation zwischen HPV und VVS (Sarma et al. 1999).

Schlussfolgernd könnte man davon ausgehen, dass HPV eine Ursache für die Vulvavestibulitis ist. Auf der anderen Seite, erscheint diese Hypothese inkomplett, da HPV Läsionen, wie Condylomata acuminata an sich keine Schmerzen verursachen (Bornstein et al. 1990, McKay et al. 1991). Des Weiteren konnte in weiteren Studien mittels Molekulartechnik wiederum nicht bestätigt werden, dass humane Papillomaviren eine Ursache in der Pathogenese einer Vestibulitis spielen könnten (Wilkinson et al. 1993, de Deus et al. 1995).

Die Wirkung von Interferon scheint auf die Tatsache zurückzuführen zu sein, dass bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis eine fokal verminderte Aktivität von natürlichen Killerzellen vorgefunden wurde (Masterson et al. 1996) und Interferon die natürlichen Killerzellen stimuliert, welche infizierte Zellen zerstören (Horowitz 1989). Gerber et al. fanden heraus, dass ein endogenes Interferondefizit zur Erkrankung beitragen könnte. Sie untersuchten 62 Patientinnen mit Vulvavestibulitis und 47 gesunde Frauen im vergleichbaren Alter. Blutkulturen von beiden Gruppen wurden mit Lipopolysaccharid versetzt, um eine Interferonproduktion zu initiieren. Die Ergebnisse zeigen, dass 52% der Patientinnen mit Vulvavestibulitis nicht fähig waren, endogenes Alpha Interferon zu produzieren, im Vergleich zu nur 30% der Kontrollgruppe (Gerber et al. 2002).

Auch eine bakterielle Krankheitsursache wird beschrieben. So wurden bereits Gardnerella und Ureaplasmen in den Bartholinschen Drüsen nachgewiesen (Bazin et al. 1994). Auf der anderen Seite konnte Bornstein keine Assoziation zu einer Gardnerella-Infektion feststellen (Bornstein et al. 1996).

#### **1.2.2.2.3 Einfluss mechanischer/ traumatischer Faktoren**

Auch lokal applizierte Agenzien, wie z.B. 5-Fluorouracil (Reid et al. 1988, Marinoff und Turner 1992, Davila und Shroyer 1996) oder Trichloressigsäure (Nunns und Mandal 1996) können neben ihrer therapeutischen Wirkung durch die Traumatisierung des Gewebes zur posttherapeutischen Vulvodynie führen. Ebenso ist eine Vulvodynie als Nebenwirkung bzw. infolge einer Laser-Behandlung an der Vulva aufgetreten (McKay 1992, Tschanz et al. 2001, Riva et al. 1989).

#### **1.2.2.2.4 Einfluss des Tonus der Beckenbodenmuskulatur**

Neue Untersuchungen ergaben, dass die Beckenbodenmuskulatur eine entscheidende Rolle in der Entstehung des VVS spielt bzw. ein vaginaler Muskelspasmus die Schmerzen verschlimmern kann (Metts 1999). Das bestätigten auch Reissing et al. (Reissing et al. 2001) mit ihren Untersuchungen. Reissing et al. führten eine Studie an Patientinnen mit einer hypertonen Beckenbodenmuskulatur bei Vaginismus, VVS und einer Kontrollgruppe durch. Die Ergebnisse zeigten eine durchschnittlich höchste Muskelspannung bei Frauen mit Vaginismus, die auch signifikant höherer als bei Frauen mit VVS war. Das konnten White et al. (White et al. 1997) in ihren Untersuchungen bestätigen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine chronische Beckenbodenhypertonie wahrscheinlich zum Schmerz beiträgt, welcher während des GVs entsteht. Auch Glazer et al. (Glazer et al. 1995) gehen von der Grundidee aus, dass Vulvavestibulitis Patientinnen an einer Muskelfaserhyperirritabilität und Destabilität der Beckenbodenmuskulatur, besonders der pubococcygealen Muskulatur, welche vom pudendalen Nervenplexus (S3 und S4) innerviert wird (King et al. 1991), leiden. Wenn diese komprimiert wird, kommt es zu einer lokal erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Er konnte bei Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen folgende Veränderungen im EMG feststellen: (a) Muskelinstabilität, (b) schlechte Muskelerholung nach Kontraktion, (c) erhöhtes Ruhepotential und gleichzeitig reduzierte Muskelkontraktionsfrequenz oder –stärke (Glazer et al. 1995, Gordon et al. 1997). Dieses findet Beachtung in der Biofeedback-Therapie.

#### **1.2.2.2.5 Sonstiges**

Es wird spekuliert dass die mehrfach täglichen Oxalatausscheidungspeaks im Urin, aufgrund der Scharfkantigkeit der Calciumoxalatkristalle das Vestibulum vulvae irritieren könnten (Solomons et al. 1991, Baggish et al. 1997).



### **1.3 Diagnostik und Therapie**

Für eine korrekte Einordnung einer Vulvodynie ist die umfassende Anamnese (Befragung nach Dauer der Beschwerden, Beschwerdemaximum zu bestimmten Zyklusphasen, während oder nach GV, zyklischem Auftreten oder dauerhaft) von besonderer Bedeutung. Bei sichtbaren Läsionen ist immer eine Biopsie durchzuführen, um weitere dermatologische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Lichen sclerosus et atrophicus, Lichen ruber, Ekzem oder Psoriasis inversa Präkanzerosen oder Neoplasien, z.B. VIN auszuschließen. Wesentlich ist die Durchführung des so genannten Q-Tip-Test, bei welchem der Scheideneingang mit einem angefeuchteten Stiltupfer vorsichtig abgetastet und auf eine umschriebene oder generalisierte Schmerzhaftigkeit, welche provoziert oder nicht provoziert auftritt hin untersucht wird. Ein ergänzendes Betupfen der Schleimhaut mit 3-5%iger Essigsäure kann durch eine weißliche Verfärbung („Acetowhitening“) Hinweise auf eine subklinische Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) liefern. Abstriche auf Candida albicans, pathogene Keime inklusive Chlamydien und Mykoplasmen sollten routinemäßig vorgenommen werden.

Die mit bestimmten Krankheitsbildern einhergehenden Vulvaschmerzen werden im Rahmen der Therapie der spezifischen Dermatoase, Infektion, Neoplasie oder neurologischen Erkrankung spezifisch behandelt. Die Therapie des idiopathischen Vulvaschmerzes stellt eine große Herausforderung dar. Die heute üblichen Therapieansätze sind vielfältig. Oft ist die Therapieentscheidung nicht Evidenz gestützt, sondern beruht auf empirische Daten und Erfahrungen.

In dem vorliegenden systematischen Review der Literatur wurde die Therapie der idiopathischen Vulvodynie und ihrer Subtypen systematisch untersucht. Die Therapie von Schmerzen im Genitalbereich infolge von definierten Dermatosen, Neoplasien, infektiösen und neurologischen Erkrankungen ist nicht Inhalt dieses Reviews.

#### **1.3.1 Allgemein unterstützende Maßnahmen**

Bei der Auswahl der Therapie ist der entsprechende Subtyp der Vulvodynie (siehe 1.1.2 Einteilung der Vulvodynie in Subtypen) zu beachten, d.h. es gibt aufgrund unterschiedlich angenommener Ätiologien (siehe 1.2.2.2 Ätiologische Konzepte zur Entstehung von Schmerzen am Genitale), z.B. HPV-Assoziation der Vulvavestibulitis oder Candida-albicans-Assoziation bei der zyklischen Vulvovaginitis unterschiedliche Therapieansätze. Auch steht der individuelle Patient mit seinen subjektiven Empfindungen im Vordergrund.

Für alle Subtypen beginnt die Therapie jedoch mit einer sorgfältigen Aufklärung der Patientinnen über ihre Erkrankung. Anhaltende Beratung (ständige Konsultationen) können für Patientinnen hilfreich sein, um sich mit ihrer chronischen Erkrankung zu arrangieren. Eine psychologische Mitbetreuung ist wichtig in Kombination mit weiteren konservativen oder operativen Therapiemöglichkeiten.

Folgende allgemeine Maßnahmen sollten beachtet werden. Die Patientinnen sollten beraten werden, locker sitzende Baumwollunterwäsche am Tag zu tragen. Die tägliche Anwendung von Einlagen sollte aus chemischen und mechanischen Gründen vermieden bzw. reduziert werden. Sollten während der Menstruation Vorlagen benötigt werden, sind Baumwollpads zu empfehlen. Weiterhin gilt, auf irritierende Substanzen zur Pflege des Genitalbereiches, wie Parfüms, Toilettenartikel, Seifen und Spülungen zu verzichten. Eine Reinigung sollte nur vorsichtig mit klarem, lauwarmem Wasser erfolgen. Nach der Reinigung sollte eine Creme ohne Konservierungsstoffe aufgetragen werden, um die Feuchtigkeit der Haut zu gewährleisten und die Barrierefunktion zu erhöhen (Haefner et al. 2004).

### **1.3.2 Konservative Therapie**

Eine konservative Therapie ist darauf gerichtet, das Symptom Vulvaschmerz zu minimieren. International werden in erster Linie trizyklische Antidepressiva eingesetzt. Weitere Therapieoptionen zur Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen sind häufiger Interferon-Injektionen und seltener zum einen Medikamente, wie Virostatika, Antimykotika oder Steroide und zum anderen topisch applizierte Externa, wie lokalanästhesierende Salben, Steroide oder Capsaicin. Des Weiteren fallen unter konservative Möglichkeiten die Biofeedback-Therapie sowie die Verhaltenstherapie.

#### **1.3.2.1 Pharmakologische Therapie**

##### **1.3.2.1.1 Topische Medikamente**

Die häufigste verordnete Salbe in der Praxis ist Lidocain 5% (McKay 1992). Dieses wird von Frauen häufig vor dem GV aufgetragen, kann aber dann zu Stechen oder Sensibilisierungen führen (Haefner et al. 2004). Zolnoun et al. (Zolnoun et al. 2003) zeigten in einer nicht klinisch kontrollierten Studie bei 61 Patientinnen mit Vulvavestibulitis in einer Langzeitanwendung über 17 Monate mit 5%iger Lidocain Salbe über Nacht einen Benefit. Nach 7 wöchiger Anwendung war bei 76% der Frauen wieder GV möglich, im Vergleich zu 36% vor der Therapie. Es wird aber darauf verwiesen, Lidocain aufgrund der beschriebenen Toxizität nicht überzudosieren (Yamashita et al. 2002).

Einige Patientinnen profitieren von einfacher Vaseline oder der Kombination aus topisch zu applizierendem Amitriptylin 2% und Baclofen 2%. Diese können symptomatisch die Schmerzen reduzieren (Haefner et al. 2004).

Capsaicin ist ein Wirkstoff, welcher zur Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird. Rumsfield und West berichteten in einem Review über eine Befundverbesserung bei Vulvavestibulitis. Der Nutzen wird jedoch durch extreme irritative Effekte zu Beginn der Therapie limitiert (Rumsfield und West 1991). Zur partiellen und zeitweisen Linderung der Schmerzsymptomatik und Verbesserung der Dyspareunie dienen zum einen Sitzbäder mit Natriumbikarbonat oder lokale Applikationen von Nitroglycerin 0,2% (Walsh et al. 2002), wobei Kopfschmerzen einen limitierenden Faktor darstellten.

Topisch appliziertes 5-Fluorouracil als Creme konnte komplette und partielle Remissionen hervorrufen (Sonnendecker et al. 1993). Aber auch das Hervorrufen von Vulvaschmerzen nach Applikation der Creme wird beschrieben (Reid et al. 1988, Davila und Shroyer 1996).

Es gibt aber auch topische Externa, welche keinen Therapieerfolg bei der Vulvodynie hervorrufen: topische Kortikosteroide und antimykotische Therapie.

Die klinische Praxis und Erfahrung zeigt, dass Lidocain am häufigsten angewendet wird. Es zeigt gute Therapieerfolge bei der Vulvodynie. Vorteile von lokal applizierten Externa sind, dass sie preisgünstig, sicher und meist sehr effektiv sind (Secor und Fertitta 1992).

#### **1.3.2.1.2 Orale Medikamente**

Begründet auf der Ätiopathogenese des neurogenen Schmerzes bei Patientinnen mit brennenden Schmerzen, vergleichbar mit Glossodynie oder postherpetischer Neuralgie und dass sich trizyklische Antidepressiva bei Dysästhesien als gut wirksam erwiesen, untersuchte man die Wirkung auch bei der Vulvodynie und ihrer Subtypen. Trizyklische Antidepressiva blockieren die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Epinephrin und hemmen damit ihre Weiterleitung über die Schmerzfasern zum Gehirn (McKay 1993). Ebenso vermutet man eine Beziehung zwischen Depression und Schmerz. Patienten, welche unter einer Depression leiden, haben ein größeres Risiko, an einem chronischen Schmerzsyndrom zu erkranken, als Patienten ohne Depression (von Korff et al. 1993). Chronische Schmerzen wiederum sind häufig von Depressionen begleitet.

Ein seit Jahren häufig eingesetztes Antidepressivum, welches sich in der Praxis der Behandlung der Vulvodynie bewährt hat, ist Amitriptylin (Lotery et al. 2004, McKay 1993, O'Hare und Sherertz 2000, Murphy et al. 2002, Pagano 1999, Reed et al. 2003). McKay (McKay 1993) führte eine retrospektive Studie mit Amitriptylin, welches schrittweise um 10mg alle 1-2 Wochen auf max. 75-100mg/d erhöht wurde, durch. Das Ansprechen war unzureichend. Munday therapierte 33 Frauen im Alter von 45 Jahren mit dysästhetischer Vulvodynie (=essentieller Vulvodynie) mit 10-100mg Amitriptylin (Munday 2001). 47% der Patientinnen zeigten eine Komplettremission der Beschwerden. In einer Untersuchung von Schmidt bei Patientinnen einer Genitaldermatosensprechstunde führte Amitriptylin in einer Dosierung zwischen 30 und 150mg/Tag zur Besserung der Symptomatik (Schmidt et al. 2001). In einer retrospektiven Studie waren Patientinnen mit VVS und negativer Kandida-Kultur nach 6 Monaten Behandlung mit Amitriptylin erscheinungsfrei (Pagano 1999).

Dieses gute Ergebnis konnte durch ein weiteres trizyklisches Antidepressivum Nortriptylin untermauert werden. Es führte in einem Fallbericht bei einer Patientin mit Depression und Vulvodynie zu einer Komplettheilung der Vulvaschmerzen (Stolar und Stewart 2002).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich zur Therapie verschiedenster chronischer Schmerzen, wie z.B. neuropathischer oder postherpetischer Schmerz, das Antikonvulsiva, wie Gabapentin (Rosner et al. 1996, Scheinfeld 2003) oder Carbamazepin eignen. Der Wirkmechanismus von Gabapentin (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>) ist jedoch unklar (Scheinfeld 2003). Aber zwei Kasuistiken (Ben-David und Friedman 1999, Bates und Timmins 2002) zeigten eine hohe Erfolgsrate und deutliche Besserung der Lebensqualität mit 1200mg/d Gabapentin. Zum anderen ist Gabapentin für sein niedriges Nebenwirkungsprofil bekannt, da anti-cholinerge Nebenwirkungen, wie sie bei Antidepressiva auftreten, fehlen (Stewart 2001).

Carbamazepin sollte in therapieresistenten Fällen eingesetzt werden (Haefner et al. 2004).

Ein weiterer empirischer Ansatzpunkt ist die Gabe von Antimykotika, die sich auf dem hypothetischen Zusammenhang zwischen Vulvodynie und vaginaler Candidose begründen. Man ging daher davon aus, dass die Behandlung einer rezidivierenden vaginalen Candidose auch die Beschwerden einer Vulvodynie reduzieren könnte (Pagano 1999). In der Praxis wird es bei der zyklischen Vulvodynie und bei

Patientinnen mit Vulvodynie, welche eine positive Kandida-Kultur nachwiesen, eingesetzt.

#### **1.3.2.1.3 Injektionen**

Als eine weitere konservative Behandlungsmethode wird die Injektion von Interferon alpha-2b (INF-a) oder auch Interferon beta (INF-β) intraläsional oder intramuskulär diskutiert. Diese Behandlungsmethode findet v.a. bei der Vulvavestibulitis Anwendung. Die Zytokine INF-a und INF-β wirken immunmodulierend, antiproliferativ und vorzugsweise antiviral. Durch Bindung an Membranrezeptoren an Zelloberflächen werden Enzyme induziert, welche die Virus-Replikation infizierter Zellen hemmen (Kent und Wisniewski 1990). Die mögliche Assoziation von Vulvavestibulitis und HPV (Turner und Marinoff 1988, Reid et al. 1987, Horowitz 1989, Bornstein et al. 1996, Bornstein et al. 1994) könnten damit den Einsatz dieser Zytokine begründen.

Weiterhin wird in der Literatur in Fallberichten über submuköse Infiltrationen von Methylprednisolon bzw. Betamethason und Lidocain bei Vestibulitis-Patientinnen berichtet (Murina et al. 2001, Segal et al. 2003). Segal et al. berichteten in einem Fallbericht über eine schmerzreduzierende Wirkung nach submuköser Infiltration, bestehend aus 6mg Betamethason plus 1%iges Lidocain über 6 Wochen in den schmerzhaften Genitalbereich bei einer 24 jährigen Patientin mit Vulvavestibulitis (Segal et al. 2003). Nach Infiltration kam es zur Schmerzverstärkung. 6 bis 12 Wochen nach Therapie zeigte sich ein vollständiges Ansprechen mit deutlicher Verbesserung der Qualität im Sexualleben. Murina et al. therapierten nach einem ähnlichen Regime (Murina et al. 2001) mit submuköser Infiltration von Methylprednisolon und Lidocain in den Scheideneingang. 68% der Frauen sprachen hervorragend auf die Therapie an, 32% waren therapieresistent.

#### **1.3.2.2 Nichtpharmakologische Therapie**

##### **1.3.2.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Biofeedback (EMG)**

Patientinnen mit Vulvodynie zeigen folgende Veränderungen im EMG: Muskelinstabilität, verzögerte Muskelrelaxation nach Kontraktion, reduzierte Muskelkontraktionsstärke und erhöhte Ruhelage (Glazer et al. 1995, Gordon et al. 1997, White et al. 1997). Die elektromyographisch gesteuerte Biofeedback-Therapie demonstriert eine potentiell wirksame Therapie zur Muskelentspannung bei hypertoner Beckenbodenmuskulatur und folglich Linderung der Dyspareunie. Dabei ist das EMG eine Methode zur Registrierung von Aktionsströmen im Muskelgewebe und von

Muskelaktionspotentialen (MAP). Diese werden mit Hilfe von in den Muskel eingestochenen Nadelelektroden oder über dem Muskel (M. levator ani) platzierten Oberflächenelektroden abgeleitet. Die Potentiale werden verstärkt, optisch und akustisch wiedergegeben und aufgezeichnet. Das Ziel des Biofeedback-Trainings ist, Kontrolle über Körperfunktionen zu erlangen.

Gleichzeitig kann das Biofeedback mit Übungen kombiniert werden, welche die Beckenbodenmuskulatur stärken sollen. Diese Übungen sind eine bestimmte Physiotherapie, die so genannten Kegel-Übungen. Kegel-Übungen stärken die Beckenbodenmuskulatur und helfen, dass diese stärker kontrahiert und anschließend wieder relaxiert werden kann. Das Ergebnis ist ein stärkerer, schmerzfreier und folglich angenehmerer Orgasmus (Kegel 1948).

Häufiges Einsatzgebiet ist die Vulvodynie. Vorteil des Biofeedbacks der Beckenmuskulatur ist, dass sie zuhause selbstständig durchgeführt werden kann und damit auch kostengünstig ist (McKay et al. 2001). Es wird sowohl zu therapeutischen Zwecken (Glazer et al. 1995, Glazer und MacConkey 1996, Glazer 2000) als auch zur Ursachenklärung der Vulvodynie (Glazer et al. 1998) eingesetzt.

#### **1.3.2.2.2 Verhaltenstherapie**

Unterschiedliche verhaltenstherapeutische Konzepte wurden bei Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen untersucht. Es konnten klare Unterschiede zwischen Vulvodynie-Patientinnen und Patientinnen mit den Subtypen bezüglich der Lebensqualität gezeigt werden. Patientinnen mit dysästhetischer Vulvodynie (=essentielle Vulvodynie) sind ängstlicher und somatisieren häufig (Schmidt et al. 2001). Auch leiden Vulvodynie-Patientinnen häufiger an Depressionen (Stewart et al. 1994, Nunns und Mandal 1997, Schover et al. 1992). Diese Angst kann wiederum Ursache für verminderte sexuelle Erregbarkeit sein (Nunns und Mandal 1997). In jedem Fall beeinflussen psychologische Faktoren den Erfolg einer jeden Behandlungsmodalität der Vulvodynie und ihrer Subtypen (McKay 1989).

Ansatzpunkt für die Therapie ist daher die kognitive Verhaltenstherapie. Diese hat zum Ziel, den Schmerz zu reduzieren und die sexuelle Funktion zu verbessern. Die kognitive Verhaltenstherapie beinhaltet zum einen Kegel-Übungen (siehe 1.3.2.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Biofeedback) und zum anderen Muskelentspannungsübungen (Vaginaldilatation und -relaxation) (Meana und Bink 1994, Ripoll und Mahowald 2002). Ebenso kann Verhaltenstherapie die Angst reduzieren, indem man den Patientinnen mehr Kontrolle über ihre Schmerzen gibt (Bergeron et al. 2001).

### **1.3.3 Chirurgische Therapie**

Der Einsatz der chirurgischen Interventionen wird kontrovers diskutiert. In Europa steht die chirurgische Therapie am Ende der Behandlungskette. Sind alle konservativen Therapien über Jahre erfolglos geblieben, der Vulvaschmerz und die Dyspareunie sehr stark ausgeprägt und die Lebensqualität stark beeinflusst, wird eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen. In den USA wird sehr viel häufiger und früher im Krankheitsverlauf vor allem bei VVS Patientinnen operiert. Die operative Behandlung wird v.a. bei der Vulvavestibulitis angewendet.

In der Literatur gibt es keine standardisierte Terminologie für operative Methoden. Daher ist es zum Teil schwierig, die Techniken zu vergleichen (Haefner 2000).

Die drei häufigsten chirurgischen Methoden sind Perineoplastie, Vestibuloplastie und Vestibulektomie.

#### **1.3.3.1 Perineoplastie, Vestibuloplastie und Vestibulektomie**

Bei der Perineoplastie werden Hymen und Vestibulum vaginae (Scheidenvorhof) reseziert, die unteren Vaginateile mobilisiert und zur Defektdeckung herangezogen. Dabei unterscheidet man die totale von der subtotalen Perineoplastie. Der Unterschied zwischen beiden ist, dass bei der totalen das periurethrale Gewebe mit eingeschlossen ist und bei der subtotalen nicht (Woodruff et al. 1981).

Bei der Vestibuloplastie (lokale Excision) gibt es verschiedene Definitionen. Die häufigste beschreibt die lokale Exision des schmerzhaften Gewebes am vorderen, hinteren oder seitlichen Vestibulum ohne Mobilisation der Vagina. Zum anderen wird eine Denervation des Vestibulums mittels Inzision, Unterhöhlen und Verschließen der Mukosa ohne Excision des schmerzhaften Gewebes durchgeführt (Davis 1993).

Bei der dritten Möglichkeit, der Vestibulektomie handelt es sich um eine lokale Excision des Vestibulum vaginae mit Mobilisation der Vagina zur Defektdeckung (Barbero et al. 1994). Es gibt noch eine Unterart der Vestibulektomie, die sogenannte „modifizierte Vestibulektomie“. Dabei wird die Exision auf half-way up the Vestibulums limitiert (Kehoe und Luesley 1999).

#### **1.3.3.2 Lasertherapie**

Zum chirurgischen Vorgehen zählt ebenso die Laser-Therapie. Mittels CO<sub>2</sub>-Laservaporisation können die schmerzhaften Areale entfernt werden (Davis 1989, Michlewitz et al. 1989, Shafi et al. 1990, Reid et al. 1995).

Mit einem blitzlampengepumpten Farbstofflaser kann eine Photokoagulation kleiner Blutgefäße im Genitalbereich durchgeführt werden. Bezüglich der Therapie der Vestibulitis und ihrer Subtypen können mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser die schmerzhaften erythematösen Areale entfernt werden. Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstofflaser (Emissionsmaximum bei 577 oder 585, 590, 595 oder 600 nm, 450-1500 µs, bevorzugte Absorption im Oxyhämoglobin) eignet sich zur selektiven Photothermolyse oberflächlicher Gefäßneu- oder Fehlbildungen (Hohenleutner und Landthaler 1998). Der gepulste Laser ermöglicht aufgrund seiner wellenlängenbedingten Absorption in bestimmten Chromophoren (Hämoglobin, Melanin, Tätowierungspigmente) eine spezifische Destruktion definierter Zielstrukturen. Pulszeiten von 450 µs werden vorwiegend für dünne Gefäße (<200 µm) eingesetzt, die 1,5 ms-Pulszeit eignet sich für stärkere Gefäße (<1 mm). Reid et al. führten eine 2-Schritt-Studie durch, in welcher 175 Patientinnen mit vulvovaginalem Schmerz therapiert wurden (Reid et al. 1995). Im ersten Schritt erfolgte eine selektive Photokoagulation der subepithelialen Gefäße mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser. Im zweiten Schritt erfolgte die mikrochirurgische Excision der schmerzvollen Bartholinschen Drüsen. Die Ansprechrate nach beiden chirurgischen Interventionen betrug 62% Komplettremission und 30% partielle Remission. Die Nebenwirkungen waren relativ hoch (1,8% exophytische Condylomata geköbnet, 17,2% akute bakterielle Infektionen).

### **1.3.4 Alternative Medizin**

Alternative Heilmethoden finden Anwendung in der Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen. In einer Untersuchung von Trutnovsky et al. haben von 26 Frauen 88% alternative Heilmethoden anwenden und 77% berichten darüber, alternative Gesundheitsprodukte zu benutzen. Diese Methoden beinhalteten die Durchführung einer Diät, Reduktion des Zigaretten- und Alkoholkonsums, Entspannungsübungen, Massagen, lokale Anwendung von Eis oder auch Salzbäder (Trutnovsky et al.).

#### **1.3.4.1 Oxalat-arme Diät**

Es wird postuliert, dass hohe Oxalat-Konzentrationen im Urin mit der Entstehung brennender Schmerzen im Genitalbereich, v.a. nach Kontakt mit Urin in Zusammenhang stehen (Solomons et al. 1991).

Oxalat-arme Diät soll dazu beitragen, die Oxalat-Konzentration im Urin und folglich die Beschwerden im Genitalbereich zu senken (Baggish et al. 1997). Durch die Diät wird die Oxalat-Ausscheidung gesenkt und die zusätzliche Gabe von Calciumcitrat soll die



Bildung der Calciumoxalatkristalle reduzieren, da die organische Säure Calciumcitrat mit Oxalat konkurriert (Melmed und Solomons 1993). Baggish zeigte in einer prospektiven, klinisch nicht kontrollierten Studie eine Schmerzreduktion beim GV bei nur 10% der eingeschlossenen Patientinnen. Auch die Kombination oxalat-arme Diät und Gabe von Calciumcitrat soll bereits das Brennen verringern (Solomons et al. 1991).

#### **1.3.4.2 Akupunktur**

Die Akupunktur ist eine Heilmethode der traditionellen Chinesischen Medizin. Das Wort Akupunktur kommt aus dem Lateinischen und bedeutet Nadelstiche ("acus" = Nadel, "pungere" = stechen). Die chinesische Bezeichnung ist Zhen Jiu, wobei "zhen" Nadel und "jiu" erwärmen bedeutet. Ihr hauptsächliches Einsatzgebiet ist die Behandlung von Schmerzzuständen (Bullock et al. 1997). Auch wenn die Wirksamkeit einer Akupunktur bei chronischen Schmerzen kontrovers diskutiert wird, wird die Methode in gleicher Häufigkeit sowohl in Amerika als auch in Europa angewandt (Danielsson et al. 2001a).

Sie wird in der Mehrzahl der spezialisierten schmerztherapeutischen Einrichtungen als Therapieverfahren angeboten (Woollam und Jackson 1998). Als gesicherte Indikationen gelten postoperative Zahnschmerzen und die Epikondylopathie (Irnich und Beyer 2002). Nach evidenzbasierten Kriterien sind die Langzeiteffekte bei komplexen Schmerzproblemen wie Rückenschmerz, Kopfschmerz oder Migräne, aktivierte Arthrose jedoch noch nicht ausreichend nachgewiesen. Zur weiteren Klärung werden deutschlandweit multizentrische, randomisierte Untersuchungen durchgeführt (Ernst et al. 2002, Melchart et al. 1999).

In einer Pilotstudie zeigten Danielsson et al. (Danielsson et al. 2001a) die Effektivität von Akupunktur (10 Sitzungen) bei der Vulvavestibulitis. Die Therapie wurde von allen Patientinnen gut toleriert und die Lebensqualität zeigte eine signifikante Verbesserung. Auch Powell und Wojnarowska (Powell und Wojnarowska 1999) kamen mit 5 Sitzungen Akupunktur an 12 Frauen mit Vulvodynie zu einem zufrieden stellenden Ergebnis, im Vergleich zu vorherigen Therapien der betroffenen 12 Frauen. Nur 3 Frauen zeigten kein Ansprechen. 2 Frauen hingegen bezeichneten sich als geheilt, 3 Frauen zeigten eine Besserung ihrer Symptome und wünschten eine Fortführung der Therapie. Und die restlichen 4 Frauen waren zufrieden und bezeichneten die Akupunktur als effektive Therapie im Vergleich zu ihren bisher frustrierend durchgeführten Therapien.

### **1.3.4.3 Hypnosetherapie**

Da bei verschiedenen Erkrankungen mit akuten oder chronischen Schmerzen und bei Dyspareunie die Hypnosetherapie gute bis sehr gute Erfolge brachte, wollten Kandyba & Binik (Kandyba und Binik 2003) die Wirkung bei der Vestibulitis untersuchen. Bei einer 26 jährigen Patientin mit VVS wurden 12 Sitzungen durchgeführt. Ziel der Hypnose war es, die vorbestehende Angst vor dem GV zu nehmen und die Schmerzen zu kontrollieren und zu steuern. Die Patientin war nach der Therapie und bis 12 Monate danach schmerzfrei während des GVs.

Ripoll und Mahowald (Ripoll und Mahowald 2002) wendeten eine weitere therapeutische Option zur Entspannung bei urologischen Erkrankungen an, wie Vulvodynie, Prostadynie, chronischer Orchitis etc. auf.

## **2. Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Wirksamkeit verschiedenster Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Vulvodynie und ihrer Subtypen im Rahmen eines systematischen Reviews der Literatur.

### **2.1 Zielparameter**

- Untersuchung der Qualität von Studien zum Thema Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen.
- Durchführung einer Metaanalyse bei vergleichbaren Studien.
- Feststellung der Wirksamkeit verschiedener zur Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen eingesetzten Therapiestrategien.
- Identifizierung von erfolgsversprechenden Therapieansätzen und daraus resultierenden Empfehlungen für die Praxis und Schlussfolgerungen für die Forschung.

### **2.2 Notwendigkeit eines Systematischen Review bezüglich o.g. Krankheitsbilder**

Wie unter Punkt 1.3 Diagnostik und Therapie dargestellt, gibt es für die Therapie der Vulvodynie eine Vielzahl von klinischen Vorgehensweisen, die zum größten Teil auf Erfahrungswerten von Experten, zum Teil auf klinischen Studien und Fallserien beruhen. Eine einheitliche evidenzbasierte Strategie ist nicht zu erkennen (Baggish und Miklos 1995, Bornstein et al. 1998, Davis und Hutchison 1999, Marinoff und Turner 1991, Rogstad 2000, Haefner 2000, Metts 1999, Bornstein et al. 1999, Bergeron et al. 1997a, Paavonen 1995, Jones und Lehr 1994, McKay 1989, Haefner et al. 2004, White

2003, Scheinfeld 2003, Murphy et al. 2002, Mariani 2002, Metts 2001, Bohl 1998, Rumsfield und West 1991).

Der vorliegende systematische Review der Literatur zur Therapie der Vulvodynie fasst die in einer systematischen Literatursuche identifizierten klinisch kontrollierten Studien zum o.g. Thema zusammen und wertet ihre Aussagekraft hinsichtlich der vorliegenden Evidenz. Empfehlungen für die Praxis und zukünftige Studien werden gegeben.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Literaturrecherche**

##### **3.1.1 Elektronische Datenbanken**

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der elektronischen Datenbank PUBMED durchgeführt ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/queri.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/queri.fcgi)). Die Datenbanken wurden bis April 2005 (Ende des Suchvorganges) durchsucht. Die Suche wurde nach den Empfehlungen des Cochrane Handbook (Version 4.2.5) durchgeführt. Zunächst erfolgte eine allgemeine Suche nach RCT und CCT nach Appendix 5b.3 für PubMed des Cochrane Handbook (#1 - #3). Die Suche wurde konkretisiert, um Studien zu den Krankheitsbildern Vulvodynie und ihrer Subtypen zu filtern (#7). Um klinische Studien mit therapeutischen Ansätzen herauszufinden und um Studien zur Ätiologie, Ätiopathologie, Epidemiologie, Diagnose o.ä. auszuschließen, wurde die Suche mit den Begriffen „Management“ oder „Therapy“ ergänzt (#12). Die Arbeiten, welche durch die sensitive Suche herausgefunden wurden, wurden anhand der Abstrakts vorgescreeent und auf die Einschlusskriterien hin untersucht (siehe 3.2 Einschlusskriterien). Wurden diese erfüllt, wurden die Studien eingeschlossen und die Daten extrahiert.

Zusätzlich erfolgte die Durchsuchung des Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). CENTRAL ist eine Bibliographie kontrollierter Studien, in der neben Verweisen auf Studien, die in MEDLINE und ähnlichen bibliographischen Datenbanken aufgeführt sind, auch Studien zu finden sind, die im internationalen Handsearching Prozess von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden. Mit Hilfe der Suchbegriffe „vulvodynia“, „vulvar vestibulitis“ und „vulvar vestibulitis syndrome“ wurde die elektronische Datenbank durchsucht.

Weiterhin wurde das Register der Cochrane Skin group on On-going clinical trials durchsucht, um Studien zu evaluieren, welche gerade aktuell durchgeführt werden

([www.nottingham.ac.uk/~muzd](http://www.nottingham.ac.uk/~muzd)). Das Ziel dieses Registers besteht in der Verringerung von Bias in systematischen Reviews. Es erfasst Studien, welche geplant werden, gerade fortwähren oder die bereits durchgeführt wurden, aber noch nicht veröffentlicht worden. Das Register beinhaltet zurzeit über 6000 bereits erschienene Studien.

Im Internet wurde die Web-Seite der National Vulvodynia Assoziation ([www.nva.org](http://www.nva.org)) durchgearbeitet, um Studien herauszufinden, welche gerade bezüglich einer Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen durchgeführt werden. Auf der Web-Seite werden Patientinnen aufgerufen, an Therapie-Studien teilzunehmen. Die National Vulvodynia Assoziation (NVA) wurde 1994 von 5 Vulvodynie-Patientinnen gegründet und unterstützt Patientinnen, eine geeignete Therapieoption zu finden.

Referenzlisten von 57 relevanten Übersichtsarbeiten (Reviews) über Therapie oder Management bei Vulvodynie oder Vulvavestibulitis oder Vulvavestibulitis Syndrom bis zum April 2005 wurden nach relevanter Literatur durchsucht und mit den bislang identifizierten Referenzen abgeglichen.

Weiterhin wurden Experten internationaler Fachgesellschaften kontaktiert.

### **3.2 Einschlusskriterien**

Abstrakts aller Referenzen wurden anhand der folgenden Kriterien durchgearbeitet und beurteilt. Waren alle nachfolgenden Punkte erfüllt, wurden Studien in unseren systematischen Review eingeschlossen, die Daten extrahiert und anhand der Kriterien nach Jüni (Juni et al. 2001) auf Qualität beurteilt.

Die nachfolgenden Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, um in den systematischen Review eingeschlossen zu werden.

- **Studiendesign und Randomisierung**

Es wurden randomisiert kontrollierte und klinische kontrollierte Studien eingeschlossen.

Um Strukturgleichheit innerhalb verschiedener Therapiegruppen zu erreichen, wird bei klinisch kontrollierten Studien randomisiert, d.h. es erfolgt eine zufällige Zuteilung der Therapieart zu den Patienten. Weiterführende optionale Informationen betrafen Angaben zur Art der Randomisierung (Randomisierungsplan, computergestützte Randomisierung oder ein anderer Zufallsmechanismus).

Mit kontrollierten Studien wird ein Wirksamkeitsnachweis einer Prüftherapie angestrebt, in unserem Fall für Therapiemöglichkeiten bei der Vulvodynie und ihrer Subtypen. Erfolgt der Wirksamkeitsnachweis mit einer Kontrolltherapie oder mehreren Kontrolltherapien, wird ein relativer Wirksamkeitsnachweis erzielt. In der Regel ist die Kontrolltherapie die bisher übliche Standardtherapie. Eine Placebo-Kontrolle würde einen absoluten Wirksamkeitsnachweis für die Prüftherapie ermöglichen.

Ohne Kontrolle ist ein Wirksamkeitsnachweis einer Therapie unmöglich, da nicht festgestellt werden kann, ob der beobachtete Effekt nicht auch ohne die eigentliche Therapie eingetreten wäre (Placebo-Effekt). Diese Studien wurden ausgeschlossen.

- Patientinnen

Es wurden Studien eingeschlossen, die ausschließlich mit Frauen mit der Diagnose Vulvodynie oder einem Subtyp durchgeführt wurden. Die Patientinnen mussten älter als 18 Jahre alt sein. Zusätzlich musste eine Teilnehmeranzahl angegeben sein.

- Interventionen

Es wurden nur Studien eingeschlossen, welche therapeutische Optionen für die Vulvodynie und ihrer Subtypen untersuchten. Die Therapie erfolgte durch konventionelle oder operative Therapiemaßnahmen für die Vulvodynie und ihrer Subtypen. Das Dosierungsschema musste eindeutig und klar beschrieben sein.

- Responsrate

Es war Voraussetzung, dass die Ergebnisse genau definiert waren (z.B. Prozentzahl, Absolutzahl) und für alle Patientinnen angegeben waren. Die Einschätzung der Responsrate musste anhand von Schmerzskalen, Q-Tip-Test oder besser Algesiometer durchgeführt worden sein.

- Sonstiges (optional)

Verblindung, Follow-up Untersuchungen und Angabe von Nebenwirkungen und Drop-out-Rate wurden ausgeführt, sofern sie vorhanden waren.

### **3.3 Analyse der Studiendaten**

Die Analyse der Studiendaten wurde nach den Richtlinien des Cochrane Handbook (Cap. 6) und der Arbeit von Juni (Juni et al. 2001) durchgeführt.

Das Vorhandensein von methodisch-logischen Qualitätskriterien wird Validität (von *lat.* validitas, körperliche Gesundheit, Kraft) genannt. Die Validität ist ein Gütekriterium für Testverfahren, das beschreibt, wie geeignet ein Verfahren zur Abbildung eines zu messenden Sachverhaltes ist. Dabei wird die interne von der externen Validität unterschieden (siehe 3.3.1 Interne Validität und 3.3.2 Externe Validität).

Bei der Beurteilung der Validität von Studien müssen systematische Fehler (=Bias) berücksichtigt werden. Dadurch kann es zum Beispiel zu Verzerrungen bzw. Verfälschungen von Studienergebnissen durch nichtzufällige Stichprobengenerierung (Selektion, Selbstwahlstichprobe, geringe Beteiligung, hohe Ausfälle usw.) oder auch zu Verzerrungen von Sammelstatistiken bzw. Meta-Analysen von Studien durch Nichtpublizieren von einzelnen Studien (z.B. wegen eines nicht erwünschten Studienergebnisses) kommen. Daher wurden diese Studieneinflüsse zur Beurteilung der Validität mit herangezogen.

### 3.3.1 Interne Validität

Die interne Validität sagt aus, in wie weit innerhalb einer Studie auch das gemessen wird, was gemessen werden soll. Die interne Validität kann beeinflusst werden durch verschiedenste Einflussfaktoren: systematische Fehler (=Bias) (siehe **Tabelle 2**).

Selection bias	War die Studie randomisiert; wie wurde die Randomisierung durchgeführt; waren die Gruppen vergleichbar?
Performance bias	Co-Interventionen; Verblindung von Teilnehmern und Untersuchern?
Attrition bias	Wurden alle randomisierten Teilnehmer in die Analyse eingeschlossen; wurden die ausgeschiedenen Teilnehmer beschrieben?
Detection bias	Wie wurden die Zielparameter erhoben; waren die Untersucher verblindet; waren die Analysemethoden adäquat?

Tabelle 2: Interne Validität (Juni et al. 2001)

Selection Bias (=Unterschiede in der Ausgangssituation der Teilnehmergruppen) entsteht durch den Auswahlprozess der Studienpopulation. Das Ziel einer Randomisierung besteht daher darin, vergleichbare Gruppen zu bilden. Wenn sich die zu vergleichenden Gruppen bereits zu Beginn einer Studie durch eine ungewollte Selektion unterscheiden, ist der Selektionsbias hoch.

Performance Bias (=Unterschiede in den Rahmenbedingungen der zu vergleichenden Gruppen) kann zum Beispiel zustande kommen, wenn das Studienpersonal nicht

verblindet ist und Patienten in einer Gruppe (bewusst oder unbewusst) eine bessere medizinische Versorgung bekommen.

Attrition Bias (Nichteinhaltung des Protokolls und vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie) entsteht, wenn in einer der Gruppen Patienten häufiger eine Studienmedikation aufgrund z.B. von Nebenwirkungen abgesetzt haben.

Detection Bias (Unterschiede in der Bewertung der Resultate) kann zum Beispiel zustande kommen, wenn das Studienpersonal nicht verblindet ist und dadurch gewisse Patienten genauer untersucht und beobachtet werden hinsichtlich eines Outcomes.

Die eingeschlossenen Studien wurden auf interne Validität überprüft.

### 3.3.2 Externe Validität

Die externe Validität sagt aus, inwieweit die Ergebnisse der Studien auf die Realität übertragen werden können, d.h. wie ist die Frage der Generalisierbarkeit. Die externe Validität einer Untersuchung ist umso besser gesichert, je repräsentativer die Stichproben sind (siehe **Tabelle 3**).

Patienten	Alter
	Geschlecht
	Schwere der Erkrankung
	Co-Morbidität
	Risikofaktoren
Therapieoptionen	Dosierung
	Zeitpunkt und Art der Darreichung
	Art der Therapie innerhalb einer Therapieoption
	Begleitmedikation
Settings	Primäre oder tertiäre Prävention
	Erfahrung und Spezialisierung der durchführenden Ärzte
Modalitäten der Ergebnisse	Typ oder Definition der Ergebnisse
	Dauer des Follow-up's

Tabelle 3: Externe Validität (Juni et al. 2001)

### 3.4 Beurteilung der Studienqualität

Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte letztendlich nach den Kriterien des Cochrane Reviewer's Handbook unter Punkt 6.7.1 (siehe **Tabelle 4**) und der Arbeit nach Jüni (Juni et al. 2001).

Bias-Risiko	Interpretation	Erfüllungsgrad der Kriterien
A: niedriges Risiko	Zuverlässige Ergebnisse, Verzerrung unwahrscheinlich	Alle Kriterien erfüllt
B: mittleres Risiko	Relativ zuverlässige Ergebnisse, Verzerrung möglich	Ein oder mehrere Kriterien teilweise erfüllt
C: hohes Risiko	Unzuverlässige Ergebnisse, Verzerrung wahrscheinlich	Ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt

Tabelle 4: Beurteilung der Studienqualität

Zusätzlich wurde allen Studien ein formaler Evidenzgrad entsprechend der Einteilung des Oxford Centre for Evidence based Medicine zugewiesen May 2001, [www.cebm.net](http://www.cebm.net). Mit diesen Richtlinien werden die wichtigsten methodischen Qualitätskriterien benannt, welche bei der kritischen Beurteilung von Studien berücksichtigt werden sollen (siehe **Tabelle 5**).

1a	Systematischer Review von RCTs
1b	Einzelne RCTs
1c	(Alle oder keiner)
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien und RCTs von geringer Qualität
2c	(„Outcome“ research, ökologische Studien)
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
4	(Fall-Serien und) Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien von geringer Qualität

Tabelle 5: Evidenzgrade (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, May 2001)

1976 wurde von Glass der Begriff „Metaanalyse“ geprägt (Glass 1976). Eine Metaanalyse ist darauf ausgerichtet, neue Informationen aus vorhandenen Daten zu ziehen, in dem man Ergebnisse von vielen kleineren Studien mit gleicher Problematik zusammenträgt und vergleicht.

Ein Ziel dieses Reviews bestand in der Durchführung einer solchen Metaanalyse aller eingeschlossenen Studien. Eine Meta-Analyse ist eine Zusammenfassung von mehreren Primär-Untersuchungen mit der gleichen Fragestellung, die mit quantitativen, statistischen Mitteln arbeitet. Ziel ist die statistische Absicherung von Ergebnissen und Schlussfolgerungen, zum Beispiel zur Generalisierbarkeit von Aussagen. In unserem Fall sollte eine Aussage zur Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen getroffen werden.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Suchstrategie

In systematischen Reviews spielen systematische Verzerrungen wie zum Beispiel Publikations-, Retrieval-, Sprach- und Zitierbias eine große Rolle (siehe **Tabelle 6**). Um diese Verzerrungen zu minimieren wurde für unser Review ein umfangreicher Suchvorgang durchgeführt.

Publikationsbias	Therapiestudien, die keinen statistisch signifikanten Unterschied der verglichenen Interventionen, also nur einen kleinen oder keinen Therapieeffekt herausfinden, werden nicht oder nur mit Verzögerung und zum Teil nur als Abstrakt publiziert.
Retrievalbias	Begriff für das Problem der unvollständigen Identifizierung publizierter Studien in Datenbanken.
Sprachbias	Therapiestudien, die einen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Therapien belegen, werden häufiger in englischsprachigen Zeitschriften veröffentlicht.
Zitierbias	Bezeichnung für durch persönliche Interessen und Impact-Faktoren beeinflusstes Publikations- und Zitierverhalten.

Tabelle 6: Systematische Verzerrungen

Unser sensitive Suchvorgang mit PubMed ergab insgesamt 65 Publikationen (siehe **Tabelle 11**) und über die Datenbank Cochrane Controlled Trails Register insgesamt 8 Arbeiten (siehe **Tabelle 8**). Dabei waren 7 von den 8 Arbeiten bereits mit PubMed herausgefunden wurden. Über die National Vulvodynia Association wurden Studien herausgesucht, welche gerade bezüglich einer Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen durchgeführt werden (siehe **Tabelle 9**). Zwischenberichte standen nicht zur Verfügung. Die Suche im Register der Cochrane Skin group on On-going clinical trails konnte keine Studien zu diesem Thema selektieren.

	Suchbegriff	Query translation mit Lin	Sucher- gebnisse
	Phase 1		
#1	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR		337259

	single-blind method [mh]) NOT animals [mh] NOT human [mh])		
	Phase 1 und 2		
#2	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh]) OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp]) NOT animals [mh] NOT human [mh])		480104
	Alle Phasen		
#3	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh]) OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp]) OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw] NOT animals [mh] NOT human [mh])		3130895
	Krankheitsbilder		
#4	Vulvodynia	vulvodynia[All Fields] AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND ("1900"[PDAT] : "2005/04"[PDAT])	110
#5	Vulvar vestibulitis	((("vulva"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "vulva"[MeSH Terms] OR vulvar[Text Word]) AND vestibulitis[All Fields]) AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND ("1900"[PDAT] : "2005/04"[PDAT])	175
#6	Vulvar vestibulitis syndrome	((("vulva"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "vulva"[MeSH Terms] OR vulvar[Text Word]) AND	93

		vestibulitis[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR syndrome[Text Word]) AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND ("1900"[PDAT] : "2005/04"[PDAT])	
#7	((#4)) OR (#5)) OR (#6)	((#4) OR (#5)) OR (#6) AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND ("1900"[PDAT] : "2005/04"[PDAT])	249
	Therapeutische Studien		
#8	Management	Management [All Fields]	442072
#9	Therapy	"therapy"[Subheading] OR ("therapeutics"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR therapy[Text Word]	4403016
#10	((#8)) OR (#9)	(#8) OR (#9)	4580009
#11	((#7)) AND (#10)	(#7) AND (#10)	144
#12	((#11)) AND (#3)	(#11) AND (#3)	<b>65</b>

Tabelle 7: Suchstrategie mit PubMed

Suchbegriff	Suchergebnis
Vulvodynia	0
Vulvar vestibulitis	7
Vulvar vestibulitis syndrome	3

Tabelle 8: Suchstrategie mit CENTRAL

1.	Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI) Treatment of vulvar vestibulitis with topical medication (Protopic) compared to placebo
2.	Minnesota Gynecology & Surgery (Edina, MN) Treatment of Vulvodynia/ Vulvar Vestibulitis with Botox
3.	University of Colorado Efficacy of botulinum toxin A injections for vulvar vestibulitis
4.	University of Rochester Medical Center (Rochester, NY) The study will test two medications
5.	Urology Clinics of Northeast Florida (Orange Park, Florida) Efficacy of cromolyn cream on vulvar pain

Tabelle 9: Laufende Studien zum Thema Vulvodynie und Therapie über [www.nva.org](http://www.nva.org)

Wenn man alle Suchergebnisse aller Suchstrategien zusammenfasst und Doppelungen ausschließt, wurden letztendlich insgesamt 66 Abstrakts von 2 unabhängigen Reviewern auf die unter 3.2 Einschlusskriterien dargestellten Kriterien geprüft und ggf. aus der englischen Sprache übersetzt. Nach Durcharbeiten aller 66 Abstrakts schienen 36 Arbeiten die Einschlusskriterien für den systematischen Review zu erfüllen. 30 Arbeiten konnten bereits anhand der Abstrakts offensichtlich ausgeschlossen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. So wurde ersichtlich, dass unter den 66 Arbeiten noch 14 Reviews und 2 Fallberichte zu finden waren. Weiterhin wurden eine Reihe von Studien zur Epidemiologie und Ätiologie unter den 66 ausgeschlossen (n=13). Gab es Diskrepanzen zwischen beiden Reviewern, wurden diese Fälle mit einem dritten Reviewer diskutiert.

Nach durcharbeiten aller in Frage kommenden 36 Abstrakts wurden 9 englischsprachige Studien in das Review eingeschlossen (siehe **Tabelle 10**) und die Daten extrahiert.

Artikel	Randomisierung/ Verblindung	Diagnose Anzahl n	Alter	Intervention	Responserate
<b>Weijmar Schultz</b> (Weijmar Schultz et al. 1996)	nicht angegeben/ nein	VVS  n=48	1) 19-30 (Ø 24) 2) 18-29 (Ø 23)	1) 14 randomisiert  1a) n=7 Verhaltensth. 1b) n=7 Verhaltensth. + Perineopl.  2) 34 nicht randomisiert (Selbstwahl) 2a) n=28 Verhaltenstherapie 2b) n=6 Verhaltensth.+ Perineopl.	nach Beendigung des Follow-up  1a) n=3 (43%) komplette Remission n=3 (43%) partielle Remission n=1 (14%) keine Besserung/ keine Verschlechterung 1b) n=4 (57%) komplette Remission n=2 (29%) partielle Remission n=1 (14%) keine Besserung/ keine Verschlechterung keine Signifikanzen zw. Gruppen 2a) 36% komplette Remission 29% partielle Remission 14% keine Besserung/ keine Verschlechterung 18% kein Ansprechen 82% Entscheidung für Verhaltenstherapie therapie ohne Chirurgie 2b) 50% komplette Remission 33% partielle Remission 17% keine Besserung/ keine Verschlechterung keine Signifikanzen zw. Gruppen
<b>Bornstein und Abramovici</b> (1997)	Computer/ nein	Vulvavestibulitis  n=19	18-32	1) n=10 Subtotale Perineoplastie + Interferon (INF alpha 2b 1,5 Mio IE intraläsional 2xwöchentlich für 6 Wochen nach OP 2) n=9 Vollständige Perineoplastie	nach 12 Monaten Follow-up  1) n=7 (70%) komplette Remission Keine Sign. zw. Gruppen 2) n=6 (67%) komplette Remission

Tabelle 10: Eingeschlossene Studien

Artikel	Randomisierung/ Verblindung	Diagnose Anzahl n	Alter	Intervention	Responserate
Bergeron (Bergeron et al. 2001)	Block/ nein	Vulvavestibulitis  Einschluss n=87 Auswertung <b>n=78</b>	1) 27,1 2) 27,0 3) 26,2	1) Verhaltenstherapie 2) Biofeedback 3) Vestibulektomie	subj. Verbesserung (Scale C posttreat. Fol 1) Ø 2,43 2) Ø 2,46 3) Ø 3,27  Vestibulektomie war sign. er reicher als die anderen Grup
Bornstein (Bornstein et al. 1995)	Computer/ nein	Vulvavestibulitis  n=21	21-40	1) n=10 Perineoplastie 2) n=11 Vestibuloplastie	nach Operation? 1) n=9 (82%) komplette Rem n=1 (9%) partielle Remiss n=1 (9%) kein Anspreche 2) n=10 (100%) kein Anspre
Nyirjesy (Nyirjesy et al. 2001)	Computer/ doppelblind	Vulvavestibulitis  Einschluss n=34 Auswertung <b>n=26</b>	1) 24-45 (Ø 26) 2) 25-49 (Ø 27)	1) n=13 4% Cromoglycin Creme 3xtgl. auf Vestibulum über 3 Monate 2) n=13 Placebo 3xtgl. auf Vestibulum über 3 Monate	Gesamteinschätzung nach 3 1) n=5 (38%) partielle Remis 2) n=6 (54%) partielle Remis  keine Signifikanzen zw. Gru
Bornstein (Bornstein et al. 2000)	Computer/ nein	Vulvavestibulitis  n=40	1) 18-41 (Ø 26,7) 2) 20-70 (Ø 31,7)	1) n=20 oxalat-arme Diät plus Calciumcitrat plus 150mg Fluconazol <b>Wöchentlich über 6 Monate</b> 2) n=20 oxalat-arme Diät plus Calciumcitrat als Placeboarm	nach 3 Monaten Follow-up 1) n=3 (15%) Zufriedenheit 2) n=6 (30%) Zufriedenheit  keine Signifikanzen zw. Gru

Fortsetzung Tabelle 10

Fortsetzung Tabelle 10

Artikel	Randomisierung/ Verblindung	Diagnose n	Alter	Intervention	Responserate
Larsen (Larsen et al. 1993)	Keine/ Nein	Vulvodynie  n=16	19-52	1) n=10 Intraläsional 5MioIE alpha-Interferon 3x/Wo über 3 Wo 2) n=6 Subcutan 5MioIE alpha-Interferon 3x/Wo über 8 Wo	nach 3 Monaten Follow-up 1) n=7 (70%) komplette Rem n=3 (30%) partielle Remis 2) n=1 (16%) komplette Rem n=5 (74%) kein Ansprec keine Signifikanzen zw. Gru
Bornstein (Bornstein et al. 1993)	Keine Angaben/ Keine Angaben	Vulvarvestibulitis mit HPV positiv  n=7	18-26	1) n=3 10 Mio beta-Inerferon 3xtgl. an 5 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von 3x10 Mio. jeden 2.Tag für weitere 20 Tage (insgesamt 10 Inj.) Summe 45 Mio. IE 2) n=4 wie 1) nur mit 2xtgl. 10 Mio. Beta-Interferon Summe 30 Mio. IE	nach Therapie 1) n=3 (100%) komplette Re 2) n=2 (50%) komplette Rem ---> 1 Rezidiv nach n=1 (25%) partielle Rem n=1 (25%) kein Ansprec

Schover (Schover et al. 1992)	keine/ Nein	Vulvavestibulitis  n=45	19-45 (Ø 30,2)	<b>1)</b> n=38 Vestibuloplastie <b>2)</b> n=31 Vestibuloplastie+ prä-operative psych. Intervention <b>3)</b> n=16 präoperative Intervention + Vestibuloplastie +	<b>Mind. 3 Monate nach Therapie</b> <b>1)</b> 47% deutliche Besserung 37% leichte Besserung 16% kein Ansprechen <b>2)</b> 50% deutliche Besserung 41% leichte Besserung 9% kein Ansprechen <b>3)</b> 56% deutliche Besserung 44% leichte Besserung
-------------------------------	----------------	-------------------------------	-------------------	--	--

Die restlichen Studien erfüllten die Einschlusskriterien nicht (siehe **Tabelle 11**).

Baggish 1997 (Baggish et al. 1997)	Keine Therapiestudie; Untersuchung, welche Rolle die Oxalatausscheidung im Harn für VVS spielt
Bergeron 1997 (Bergeron et al. 1997a)	Nicht klinisch kontrollierte Follow-up-Studie mit Vestibulektomie
Bodden-Heidrich 1999 (Bodden-Heidrich et al. 1999)	Keine Therapiestudie; Untersuchung psychosexueller Aspekte bei der Vulvodynie im Vergleich zum chronischen Beckenschmerzsyndrom
Bohl 1998 (Bohl 1998)	Review über Management der Vulvodynie sowie über deren Differentialdiagnosen
Bornstein 1998 (Bornstein et al. 1998)	Review über therapeutische Optionen, wenn die operative Therapie bei der Vulvavestibulitis nicht anspricht
Bornstein 2004 (Bornstein et al. 2004)	Keine Therapiestudie, sondern Untersuchung histopathologischer Merkmale für VVS
Carter 1998 (Carter 1998)	Review über chirurgische Therapien bei chronischem Vulvaschmerz
Dalton 2002 (Dalton et al. 2002)	Keine Therapiestudie; Untersuchung in wie weit körperlicher und sexueller Missbrauch eine Rolle für die Prävalenz der Vulvodynie spielen
Danielsson 2001 (Danielsson et al. 2001b)	Fall-Kontroll-Studie über Unterschiede in körperlichen Symptomen und subjektiven Merkmalen zwischen Vulvavestibulitis-Patientinnen und gesunden Frauen
Danielsson 2001 (Danielsson et al. 2001a)	Nicht klinisch kontrollierte Pilotstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Akupunktur-Therapie bei 14 Patientinnen mit Vulvavestibulitis
Edwards 2003 (Edwards 2003)	Review über Standardtherapie beim chronischen Vulvaschmerz
Fischer 1995 (Fischer et al. 1995)	Prospektive Studie an 144 Frauen, welche mit Vulvaschmerzen entweder zuerst einen Gynäkologen oder einen Dermatologen aufgesucht haben; Untersuchung von diagnostischen und therapeutischen Unterschieden
Fischer 1996 (Fischer 1996)	Prospektive Studie an 141 Patientinnen, um diagnostische und therapeutische Unterschiede bei Patientinnen mit chronischen Vulvaschmerzen, welche von Gynäkologen oder Dermatologen behandelt wurden, herauszufinden
Friedrich 1987 (Friedrich 1987)	86 Patientinnen mit VVS wurden therapiert und mittels Fragebögen retrospektiv nach dem Therapieerfolg befragt
Friedrich 1988 (Friedrich 1988)	Review kleiner unkontrollierter Pilotstudien über Lokalthherapie oder orale Medikamente bei Vulvavestibulitis
Gaunt 2003 (Gaunt et al. 2003)	Retrospektiver Chart Review zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Vestibulektomie
Glazer 200 (Glazer 2000)	Nicht klinisch kontrollierte Langzeitstudie zur Therapie mit EMG bei Vulvodynie-Patientinnen
Glazer 2002 (Glazer et al. 2002)	Fallbericht über Durchführung des EMG bei einer Patientin mit VVS, welches via Internet kontrolliert wurde
Gentile 1997 (Gentile et al. 1997)	Studie zu epidemiologischen Fragen, keine Therapiestudie
Giesecke 2004 (Giesecke et al. 2004)	Randomisiert kontrollierte Studie über Schmerzschwellenbestimmung bei Vulvodynie-Patientinnen; keine Therapiestudie, daher nicht Ziel unseres Reviews
Granot 2004 (Granot et al. 2004)	Studie zur Untersuchung der Assoziation zwischen Schmerzschwelle, Therapieauswahl und Therapieergebnis

Greenstein 2005 (Greenstein et al. 2005)	Beziehung zwischen nächtlicher Enuresis im Kindesalter und der Entstehung einer Vulvavestibulitis, Therapieversuch mit Biofeedback, nicht klinisch kontrolliert
Haefner 2004 (Haefner et al. 2004)	Review über Empfehlungen für die Therapie der Vulvodynie
Heller 1997 (Heller et al. 1997)	Review über Erfahrungen einer Vulvaklinik bezüglich Diagnostik und Management von Vulvaerkrankungen
Horowitz 1989 (Horowitz 1989)	Indikation für Interferon war condylomatöse Vulvovaginitis, nicht Ziel unseres Reviews
Innamaa 2005 (Innamaa und Nunns 2005)	Review über Therapie der Subtypen Vulvavestibulitis und dysästhetische Vulvodynie
Joura 1997 (Joura et al. 1997)	keine Vulvodynie-Patientinnen, sondern Patientinnen mit genitalem Lichen sclerosus- Ausschlusskriterium
Kandyba 2003 (Kandyba und Binik 2003)	Fallbericht über Hypnosetherapie bei einer 26 Jahre alten Frau mit VVS
Kehoe 1999 (Kehoe und Luesley 1999)	Nicht randomisierte kontrollierte, prospektive Studie an 57 Patientinnen mit Vulvavestibulitis, welche sich einer modifizierten Vestibulectomie unterzogen
Lewis 1997 (Lewis und Harrington 1997)	Eine retrospektive Studie, welche den Zusammenhang zwischen Juckreiz im Genitalbereich und einer allergischen Ursache klärt
Lotery 2004 (Lotery et al. 2004)	Fall-Kontroll-Studie; Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Vulvaschmerzen und depressiver Verstimmung
Mann 1992 (Mann et al. 1992)	Fragebogen über therapeutische Procedere bei 103 Patientinnen mit Vulvavestibulitis und deren Therapieerfolge
Marinoff 1993 (Marinoff et al. 1993)	Nicht klinisch kontrollierte, prospektive Studie mit intraläsional appliziertem alpha-Interferon ohne Placebovergleich oder weitere Therapieoptionen, bei evtl. Nichtbesserung ggf. nachfolgende Perineoplastie
McCormack 1999 (McCormack und Spence 1999)	Untersuchung der Wirksamkeit einer Perineoplastie an 42 Patientinnen mit Vulvavestibulitis; nicht klinisch kontrolliert
McKay 1991 (McKay 1991)	Arbeit über diagnostische Unterschiede zwischen dermatologischen Erkrankungen im Genitalbereich
McKay 1993 (McKay 1993)	Nicht klinisch kontrollierte, retrospektive Studie mit Amitriptylin
McKay 2001 (McKay et al. 2001)	Nicht klinisch kontrollierte, prospektive Studie mit Biofeedback
Murina 2001 (Murina et al. 2001)	Nicht klinisch kontrollierte, prospektive Studie mit submukös appliziertem Methylprednisolon und Lidocain ohne Placebovergleich oder weitere Therapieoptionen
Nunns 1997 (Nunns und Mandal 1997)	Keine Therapiestudie; Untersuchung zur Evaluation der psychologischen oder psychosexuellen Aspekte bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis
Pagano 1999 (Pagano 1999)	Nicht randomisierte Studie zur Ätiologie und Therapie des VVS
Reed 2003 (Reed et al. 2003)	Cross-sectionale Studie mit Fragebögen zur Evaluation der Ergebnisse einer Therapie an 104 Vulvodynie-Patientinnen
Reid 1996 (Reid 1996)	Review über Therapiemöglichkeiten von Warzen im Genitalbereich, Neoplasien und Vulvodynie
Rosenman 2002 (Rosenman 2002)	Review über Medline Recherche von 1989- 2001 über therapeutische Optionen der Vulvavestibulitis
Sadownik 2000 (Sadownik 2000)	Keine Therapiestudie, Untersuchung demographischer und klinischer Merkmale bei Vulvodynie-Patientinnen
Scheinfeld 2003 (Scheinfeld 2003)	Review über Gabapentin



Schmidt 2001 (Schmidt et al. 2001)	Keine Therapiestudie; Untersuchung zu psychologischen Aspekten und Therapieerfolg bei Patientinnen mit dysästhetischer Vulvodynie
Shafi 1990 (Shafi et al. 1990)	Nicht klinisch kontrollierte Studie; Therapie von 16 Patientinnen mit Vulvapapillomatosis (Vulvodynie) über 4 Jahre mit CO <sub>2</sub> -Laser
Sjoberg 1997 (Sjoberg und Lundqvist 1997)	Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung von epidemiologischen Merkmalen von Patientinnen mit Vulvavestibulitis
Sullivan 1999 (Sullivan et al. 1999)	Evaluation in multidisziplinärer Vulvaklinik zum Vorgehen der Diagnostik bei Patientinnen mit Vulvodynie
Trutnovsky 2001 (Trutnovsky et al. 2001)	Kohortenstudie, Vergleich zwischen Vulvodynie-Patientinnen und Patientinnen mit Genitalwarzen bezüglich Häufigkeit der Anwendung von alternativer Medizin
Tympanidis 2003 (Tympanidis et al. 2003)	Keine Therapiestudie; Studie zur Untersuchung der Ursache der Vulvavestibulitis (Nervenfaserdichte)
Walsh 2002 (Walsh et al. 2002)	Nicht klinisch kontrollierte, prospektive Studie mit topisch appliziertem Nitroglycerin ohne Placebovergleich oder weitere Therapieoptionen
Welsh 2003 (Welsh et al. 2003)	Review über therapeutische Möglichkeiten bei Erkrankungen im Genitalbereich
Westrom 1998 (Westrom und Willen 1998)	Keine Therapiestudie; Studie zur Untersuchung der Ursache der Vulvavestibulitis (Nervenfaserproliferation)
White 2003 (White 2003)	Review über Akupunktur bei gynäkologischen Erkrankungen
Wines 2002 (Wines 2002)	Review über Therapie beim chronischen Vulvaschmerz in Australien
Zolnoun 2003 (Zolnoun et al. 2003)	Nicht klinisch kontrollierte Studie mit Lidocain-Salbe (5%) Therapie über Nacht bei Vulvavestibulitis

Tabelle 11: Ausgeschlossene Studien

## 4.2 Studienbeschreibung

### 4.2.1 Erfüllung der Einschlusskriterien

Die folgenden 9 Studien erfüllten die Einschlusskriterien für Studiendesign, Randomisierung, Patientinnen, Interventionen und Responstrate (siehe **Tabelle 10**).

### 4.2.2 Studienbeschreibung

#### 4.2.2.1 Konservative Therapie

##### 4.2.2.1.1 Pharmakologische Therapie

##### 4.2.2.1.1.1 Topische Medikamente

Nyirjesy et al. (Nyirjesy et al. 2001) schlossen 34 Patientinnen mit idiopathischer Vestibulitis in die Studie ein. Sie untersuchten an 26 Patientinnen Therapieeffekte mit lokal applizierter Cromoglycin-Creme. 8 Patientinnen wurden ausgeschlossen (3 Frauen hatten persistierende Symptome zum Beginn der Therapie, 3 Frauen zeigten eine Candidiasis, 1 Frau eine Entzündung im Genitalbereich und eine Frau therapierte sich selbst zusätzlich mit oralen Antimykotika). Diese 8 Patientinnen gingen nicht mit in die Statistik ein.

Im Arm 1 (n=13) wurde 3xtäglich über insgesamt 3 Monate Cromoglycin-Creme auf das Vestibulum aufgetragen. Arm 2 (n=13) war die Placebo-Kontrolle und es erfolgte eine Applikation einer Placebo-Creme 3xtäglich über ebenfalls 3 Monate. Die Randomisierung erfolgte mittels Computer. Weder Patientinnen noch Untersucher wussten, welche Patientin Placebo oder Verum erhielt. Das Alter beider Gruppen, Dauer der Symptome, sexuelle Aktivität, Infektionen im Genitalbereich waren vergleichbar. Follow-up Untersuchungen wurden nicht angegeben. Die Einschätzung der Wirksamkeit erfolgte subjektiv anhand von Skalen. Die Ergebnisse beider Skalen wurden zusammengefasst und ein subjektives Gesamtergebnis erstellt. Eine der genannten Skalen wurde von Patientinnen (graduiert von 0 bis 3) anhand von Brennen, Irritationen und Dyspareunie eingeschätzt. Die weitere Skala (ebenfalls graduiert von 0 bis 3) wurde für jedes klinische Symptom (Erythem, Druckempfindlichkeit am Introitus vulvae) von Ärzten eingeschätzt. Das Gesamtergebnis ergab sich aus den Teilergebnissen beider Skalen und wurde mit der Einschätzung „partielle Remission“, welches eine 50%ige Verbesserung der Symptome bedeutete, subjektiv eingeschätzt. Nebenwirkungen traten nur in der Verumgruppe auf. 2 Patientinnen gaben einen stechenden Schmerz nach dem Auftragen an. Wegen Nebenwirkungen endete niemand vorzeitig die Studie. Aus anderen Gründen (3x persistierende Schmerzen, 3x positive Candida-Kulturen, 1x desquamative Vaginitis, 1x zusätzliche Selbstmedikation) kam es jedoch zu 8 Drop-outs, deren Ergebnisse nicht in die Analysen eingeschlossen wurden.

Mit dem Verum zeigten 38% mindestens eine 50%ige Reduktion ihrer Symptom-Scores und mit Placebo immerhin 54%. Die Symptome reduzierten sich in der Verumgruppe von 3 (1-4) auf 0 (0-1) und in der Placebogruppe von 3 (1-4) auf 1 (0-2). Die klinischen Zeichen reduzierten sich in der Verumgruppe von 6 (5-7) auf 4 (2-3) und in der Placebogruppe von 6 (5-7) auf 2 (1-3). Zwischen Arm 1 und Arm 2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, so dass diese Therapie eher als ineffektiv einzuschätzen ist.

*Beurteilung:* Es handelte sich um eine doppelblind placebokontrollierte Studie. Randomisierung und auch Therapieschemata wurden gut und ausführlich beschrieben. Angaben über ein Follow-up fehlen. Nebenwirkungen wurden erwähnt und sind als leicht einzuordnen (15% Brennen). Es waren 8 Drop-outs aber nicht aufgrund von Nebenwirkungen, deren Ergebnisse nicht in die Statistik einfließen. Responsrate erfolgte subjektiv mit Skalen (0-3) für Schmerzsymptome der Patienten

und Einschätzung objektiver Symptome (Erythem, Druckempfindlichkeit) durch den Arzt.

Aufgrund kleiner Stichprobenzahlen (pro Arm n=13), der nicht inkludierten Drop-outs, einer kurzen Therapiedauer von nur 3 Monaten und keinen Angaben über ein Follow-up wurde diese Studie mit dem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingeschätzt. Der ursprüngliche Evidenzgrad einer RCT von 1b wurde auf einen Evidenzgrad von 2b zurückgestuft.

Die Wirksamkeit von Cromoglycin Creme bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis konnte mit dieser Studie nicht bewiesen werden. Im Gegenteil dazu waren die Ergebnisse mit Placebo besser. Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen. Weitere randomisiert kontrollierte Studien müssen folgen.

#### **4.2.2.1.1.2 Orale Medikamente**

Bornstein et al. (Bornstein et al. 2000) untersuchte in einer randomisiert kontrollierten Studie an 40 Patientinnen mit Vulvavestibulitis die Wirkung von oral appliziertem Fluconazol. Die Randomisierung erfolgte per Computer in 2 Arme. Im Arm 1 (n=20) wurden einmal pro Woche über insgesamt 6 Monate 150mg Fluconazol verabreicht. Zusätzlich erfolgte eine oxalat-arme Diät in Kombination mit der Gabe von 2 Tabletten Calciumcitrat. Arm 2 (n=20) war die Kontrollgruppe mit einer oxalat-armen Diät in Kombination mit 2 Tabletten Calciumcitrat. Das International Review Board hatte keinen reinen Placeboarm zugelassen. Die Altersverteilung von Arm 1 und 2 waren im Durchschnitt vergleichbar, auch Bildungsstand, Raucherquote, Dauer der Symptome (nicht länger als 2 Jahre). Die Follow-up Untersuchungen dauerten 3 Monate. Die Einschätzung der Wirkung erfolgte subjektiv anhand eines Scores (zufrieden/ nicht zufrieden). Dabei wurde „Zufriedenheit“ mit kompletter Schmerzfreiheit und der Möglichkeit für GV und „Unzufriedenheit“ mit Verschlechterung oder keiner Änderung der Dyspareunie definiert.

Die Ergebnisse der Kontroll-Gruppe waren besser (30%iges Ansprechen) im Vergleich zur Verumgruppe (nur 15%iges Ansprechen). Das Ergebnis war nicht signifikant. Nebenwirkungen traten nicht auf. Drop-outs wurden nicht erwähnt. Da aber die Ergebnisse aller 40 Patientinnen, welche die Studie begonnen hatten, in die Analyse eingeflossen sind, gehen wir davon aus, dass niemand die Studie vorzeitig beendet hat. Es konnte auch festgestellt werden, dass bei zusätzlicher Kandida-Infektion die Ansprechrate trotz Fluconazoltherapie nicht besser war.

*Beurteilung:* Es handelt sich um eine RCT mit „quasi“ Placebovergleich (Arm mit oxalat-armer Diät). Randomisierung und Therapieschemata wurden gut verständlich und ausführlich beschrieben und durchgeführt. Nebenwirkungen und Drop-outs traten nicht auf. Die Stichprobenzahl mit n=20 pro Arm war angemessen. Responstrate wurde subjektiv mit Zufriedenheit bzw. Unzufriedenheit beurteilt. Daher wird die genaue Einordnung für Patientinnen schwierig, denn ab wann ist man zufrieden und wann unzufrieden.

Aufgrund fehlender Verblindung (optionales Einschlusskriterium) und zu kurzem Follow-up von nur 3 Monaten wurde diese Studie mit dem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt: Verblindung ist zwar ein optionales Einschlusskriterien, aber bleibt trotzdem ein wichtiges Qualitätskriterium, Follow-up ist weniger wichtig) eingeschätzt. Da es sich um eine RCT handelte, wurde die Studie zunächst mit einem Evidenzgrad von 1b eingeschätzt. Dieser wurde auf 2b wegen o.g. Einschränkungen zurückgestuft.

Die Wirksamkeit von Fluconazol bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis konnte mit dieser Studie nicht überzeugend bewiesen werden. Eine Therapie mit Fluconazol führte zu keinen signifikant besseren Ergebnissen als der Placeboarm (oxalat-arme Diät). Weitere randomisiert kontrollierte Studien müssen folgen. Gegebenenfalls sollten Patienten mit zyklischer Vulvitis untersucht werden und in die Studien eingeschlossen werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer positiven Kandiada-Kultur gegeben ist.

#### **4.2.2.1.1.3 Injektionen**

3 Originalarbeiten mit Injektionen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in das Review eingeschlossen (siehe **Tabelle 12**).

Davon führten Larsen et al. (Larsen et al. 1993) und Bornstein & Abramovici (Bornstein und Abramovici 1997) ihre Untersuchungen mit Interferon alpha 2b durch. Bornstein und Pascal et al. verwendeten  $\beta$ -Interferon (Bornstein et al. 1993).

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich Dosierungen, Applikationsart, Erkrankungen mit bzw. ohne HPV-Infektion. Diese Heterogenität brachte Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit der Studien mit sich.

#### **Interferon alpha 2b**

Larsen 1993	intraläsional <b>vs.</b> subkutan
Bornstein 1997	intraläsional + subtotale Perineoplastie <b>vs.</b> vollständige Perineoplastie

## **β-Interferon**

Bornstein 1993

intramuskulär **vs.** intramuskulär unterschiedlicher  
Dosierungen

Tabelle 12: Applikationsarten für Interferon

Larsen et al. (Larsen et al. 1993) führte eine offene Studie durch, d.h. es erfolgte keine Verblindung und auch keine Angaben darüber, wie die beiden Therapiearme gebildet wurden. Die kontrollierte Studie untersuchte bei Patientinnen mit Vulvodynie (HPV positiv) die Wirkung von Interferon alpha 2b im Arm 1 intraläsional und im Arm 2 subkutan. Die Gruppenarme waren bezüglich Alter der Patientinnen, Dauer und Art der Symptome vergleichbar. Die Patientinnen im Arm 1 (n=10) erhielten 5 Mio. I.E. 3x/ Woche über insgesamt 3 Wochen und im Arm 2 (n=6) ebenso 5 Mio. I.E. 3x/ Woche über insgesamt 8 Wochen s.c. in den Oberschenkel. Die Responsrate war eher subjektiv mit „kompletter“, „partieller“ oder „keiner Remission“. Komplette Remission bedeutet eine vollständige Abheilung der Vulvaschmerzen, partielle Remission Reduktion der Vulvaschmerzen und kein Ansprechen bedeutet unveränderte Vulvaschmerzen. Dabei zeigte die intraläsionale Injektion eine deutlich bessere Wirkung. Bei 70% kam es zur kompletten Remission und bei 30% zur partiellen. Im Gegensatz zeigte sich bei subkutaner Injektion nur bei 16% eine komplette Remission und bei 74% sprach diese Therapie überhaupt nicht an. Im Kontrast dazu zeigten die Untersuchungen der Gewebeproben bezüglich Koilozyten kaum eine Änderung. In 20% im Arm 1 bzw. 16% im Arm 2 kam es zu einer Reduktion der Koilozyten. Alle Patientinnen berichteten über grippe-ähnliche Nebenwirkungen, die sich im Verlauf der Therapie reduzierten. Keine Patientin beendete aufgrund der grippe-ähnlichen Symptome oder infolge von Erfolglosigkeit der Therapie vorzeitig die Studie.

*Beurteilung:* Therapieschemata wurden gut beschrieben. Die Einschätzung der Responsrate erfolgte subjektiv anhand der Beurteilungen „komplette oder partielle Remission“ oder gar kein Ansprechen. Dabei muss man sagen, dass diese Einschätzung nur ungenau definiert wurde und es spricht für wenig Objektivität. Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome bei allen Patientinnen traten auf. Niemand beendete vorzeitig die Studie, dass heißt keine Drop-outs.

Da es sich bei dieser Studie um eine offene Studie handelte, erfolgte keine Randomisierung und Verblindung (optionales Einschlusskriterium). Die zusätzlich kleinen Stichprobenzahlen (pro Arm n=10 bzw. n=6) sowie ein sehr kurzes Follow-up von 3 Monaten ließen eine Einschätzung des Bias-Risikos mit „C“ (ein oder mehrere

Kriterien nicht erfüllt) zu. Da es sich um eine CCT handelte, wurde diese Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 2b beurteilt. Es erfolgte eine Rückstufung auf den Evidenzgrad 4.

Bezüglich der Wirksamkeit zeigte sich zwischen beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied, wobei die intraläsionale Applikation von alpha- Interferon effektiver als die subkutane Applikation bei der Vulvodynie zu sein scheint. Man schlussfolgert, dass die intraläsionale Applikation zur effektiven Reduktion der klinischen Symptome bei Patientinnen mit suspekter HPV-Infektion führt. Es kann aber die Infektion nicht eliminieren. Die subkutane Verabreichung hat weder einen symptomatischen noch antiviralen Effekt. Weitere placebo-kontrollierte Studien müssen folgen.

Bornstein & Abramovici (Bornstein und Abramovici 1997) führten eine RCT durch. Sie verglichen die Wirkung der subtotalen Perineoplastie in Kombination mit einer Interferon-Injektionstherapie (n=10) und mit der vollständigen Perineoplastie (n=9) als Singletherapie bei der Vulvavestibulitis. Die Randomisierung erfolgte per Computer, das Alter lag zwischen 18 und 32 Jahren und Follow-up Untersuchungen dauerten 12 Monate. Es gab keine Verblindung.

In Arm 1 (n=10) erfolgte zunächst die subtotale Perineoplastie und im Anschluss eine Interferon-Therapie (1,5 Mio. INF alpha 2b intraläsional 2-mal wöchentlich) über 6 weitere Wochen. In Arm 2 (n=9) wurde die vollständige Perineoplastie durchgeführt. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte subjektiv anhand Einschätzung der Patientinnen nach 12 Monaten Follow-up mit Komplettremission. Dabei definierte man „Komplettremission“, wenn die Patientinnen wieder schmerzlosen GV haben konnten und keine Schmerzen nach Q-Tip-Test auftraten. Dabei zeigten 70,0% mit der Kombinationstherapie subtotale Perineoplastie und Interferon ein vollständiges Ansprechen. Im Vergleich dazu waren es 66,7% der Patientinnen mit vollständiger Perineoplastie, welche über ein vollständiges Ansprechen berichteten. Es zeigte sich eine ähnliche Effektivität beider Gruppen, Signifikanzen traten nicht auf. Nachteil im Studiendesign ist das unterschiedliche chirurgische Design. Damit ist eine Vergleichbarkeit eingeschränkt. Anzumerken ist jedoch, dass in der Interferon-Gruppe mehr Nebenwirkungen, wie schmerzhafte Injektionen, Fieber bis 40°C bei 2 Patientinnen und Kopfschmerzen kurz nach der Injektion bei allen Patientinnen auftraten. Nach der Operation trat bei einer Patientin eine Blutung auf. Ein Abbruch wegen Nebenwirkungen trat nicht auf.

*Beurteilung:* Randomisierung und Therapieschemata wurden ausführlich und verständlich beschrieben und durchgeführt. Ein Follow-up von 12 Monaten erscheint angemessen. Nebenwirkungen werden ausführlich beschrieben, wobei Injektionen und Operation von den Patientinnen gut vertragen wurden. Es gab keine Drop-outs. Die Responsrate wurde subjektiv mit Komplettremission nach einem Jahr Follow-up angegeben. Weitere Einschätzungen, wie zum Beispiel partielle Remission oder gar kein Ansprechen fehlen. Weiterhin fehlen die Daten direkt nach Therapieende, wobei beschrieben wird, dass die Responsrate nach 3, 6 und 12 Monaten vergleichbar war. Zusätzlich zur unzureichend beschriebenen Responsrate wurde die Studie aufgrund kleiner Stichprobenzahlen (pro Arm n=10 bzw. n=9) sowie fehlender Verblindung (optionales Einschlusskriterium) wurde diese Studie mit dem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingeschätzt. Da es sich um eine RCT handelte, wurde die Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 1b beurteilt. Dieser wurde auf einen Evidenzgrad von 2b zurückgestuft.

Es scheint, dass eine Kombinationstherapie einer subtotalen Perineoplastie und nachfolgender Interferon Injektion in den Scheideneingang gering effektiver als die vollständige Perineoplastie ist. Weitere randomisierte placebokontrollierte Studien müssen folgen.

Bornstein et al. (Bornstein et al. 1993) untersuchten die Wirkung von  $\beta$ -Interferon intramuskulär in unterschiedlichen Dosierungen bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis. Bei allen Patientinnen waren HPV positiv. Wie eine Randomisierung in Arm 1 und Arm 2 erfolgte, wurde nicht angegeben. Auch fehlten Angaben zu einer evtl. durchgeführten Verblindung. Bei Arm 1 (n=3) wurden 3x10 Mio. I.E.  $\beta$ -Interferon intramuskulär an 5 aufeinander folgenden Tagen appliziert; gefolgt von 3x10 Mio. I.E. jeden 2. Tag für weitere 20 Tage. Bei Arm 2 (n=4) hingegen wurden nur 2x10 Mio. I.E.  $\beta$ -Interferon intramuskulär an 5 aufeinander folgenden Tagen appliziert; gefolgt von 2x10 Mio. I.E. jeden 2. Tag für weitere 20 Tage. Ein Follow-up wurde über 6-18 Monate (Ø12 Monate) durchgeführt. Die Responsrate nach Therapie wurde mit kompletter oder partieller Remission und keinem Ansprechen subjektiv beurteilt. Eine genaue Definition von „partiell“ oder „komplett“ erfolgte nicht. Die höheren Dosierungen im Arm 1 zeigten ein besseres Ergebnis mit einer Komplettremission bei allen Patientinnen (n=3). In Arm 2 konnte eine komplette Remission bei 2 Patientinnen erzielt werden, wobei es bei einer dieser Patientinnen zu einem Rezidiv nach 18 Monaten kam. Bei einer weiteren Patientin trat eine partielle Remission und bei einer anderen kein Ansprechen der Therapie auf. In der Gruppe mit der höheren Dosierung traten bei 1 Patientin

Kopfschmerzen auf. In der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung waren es Nebenwirkungen, wie Schwindel und Ermüdung bei je einer Patientin und bei einer weiteren traten gering erhöhte Temperaturen und Schmerzen während der Injektion auf. Niemand beendete vorzeitig die Studie. Es wird zwar nicht explizit auf die Drop-out-Rate hingewiesen, aber alle 7 Patientinnen, welche in die Studie eingeschlossen wurden, sind in der Statistik vollständig erfasst.

*Beurteilung:* Die Therapieschemata wurden verständlich beschrieben. Leichte Nebenwirkungen traten auf und wurden genau dargestellt. Es gab keinen Drop-out. Das Follow-up zwischen 6 und 18 Monaten war teilweise angemessen (<12 Monate), jedoch aufgrund der unterschiedlichen Dauer waren Ergebnisse unzureichend vergleichbar.

Die Responstrate nach Therapie wurde subjektiv ohne genaue Definition von kompletter, partieller Remission oder keinem Ansprechen beurteilt. Ferner zu dieser unzureichenden Darstellung der Responstrate fehlten Angaben zur Randomisierung sowie Verblindung (optionales Einschlusskriterium). Die zusätzlich absolut kleinen Stichprobenzahlen (pro Arm  $n=3$  bzw.  $n=4$ ) ließen diese Studie mit einem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) einschätzen und den ursprünglichen Evidenzgrad einer CCT von 2b auf 4 zurückstufen.

Die intramuskulären Injektionen mit  $\beta$ -Interferon scheinen gut verträglich zu sein und führten in beiden Armen zu einer ähnlichen Ansprechrate. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass eine Injektion mit einer höheren Dosierung von  $45 \times 10^6$  der niedrigeren Dosierung von  $30 \times 10^6$  zu bevorzugen ist. Man muss aber auch sagen, dass nach 18 Monaten einer Komplettremission ein Rezidiv aufgetreten ist. Weitere randomisiert kontrollierte Studien müssen folgen.

#### **4.2.2.1.2 Nichtpharmakologische Therapie**

##### **4.2.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Feedback**

Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) führten eine RCT durch und verglichen in 3 Armen die Wirkung von Biofeedback, Vestibulektomie sowie Verhaltenstherapie an 87 Frauen mit Vulvavestibulitis. Von den 87 Patientinnen beendeten bereits 9 Patientinnen vor Therapiebeginn die Studienteilnahme. Es gingen also nur 78 Patientinnen in die statistischen Auswertungen ein. Die Randomisierung erfolgte per Blockrandomisierung, jedoch ohne Angabe darüber, wie viele Patientinnen in jeden Arm zufällig verteilt wurden. Eine Verblindung wurde nicht durchgeführt. Das Durchschnittsalter aller 3 Arme war vergleichbar, Follow-up Untersuchungen dauerten



6 Monate. Die Einschätzung der Ergebnisse erfolgte subjektiv anhand von verschiedensten Fragebögen (Schmerz, sexuelle Funktion, psychische Besserung) und Scores (z.B. Verbesserung 0-5). Die Behandlungsmethoden wurden untereinander verglichen.

Biofeedback-Teilnehmerinnen erhielten 8 Behandlungen à 45 Minuten über 12 Wochen. Diese Behandlung beinhaltete ebenso ein Training, um das portable EMG-Gerät in der täglichen Praxis bedienen zu können. Als operative Therapie wurde eine Vestibulektomie unter Vollnarkose durchgeführt. Patientinnen mit Verhaltenstherapie erhielten 8 Sitzungen à 2 Stunden über 12 Wochen.

Es zeigte sich eine Reduktion der Schmerzempfindung und Besserung im psychologischen und sexuellen Verhalten in allen 3 Armen (Biofeedback, Vestibulektomie, Verhaltenstherapie) nach Therapieabschluss und 6 Monaten Follow-up Untersuchungen im Vergleich zum Beginn der Therapie. Die statistischen Angaben waren mannigfaltig. Unter anderem wurde der Erfolg der Studie durch die Teilnehmerinnen selbst anhand einer Skale von 0 (Verschlechterung) bis 5 (Komplettheilung) subjektiv beurteilt. Eine genaue Definition von 1 bis 4 gab es jedoch nicht. Anhand dieser Skale zeigten sich die besten Ergebnisse nach Vestibulektomie (Ø3,27), gefolgt von EMG (Ø2,46) und Verhaltenstherapie (Ø2,43). Insgesamt gaben 68,2% der Vestibulektomie-Patientinnen einen erfolgreichen Ausgang der Studie an. Im Vergleich dazu waren es nur 34,6% der Biofeedback-Patientinnen und 39,3% der Verhaltenstherapie-Patientinnen, welche zufrieden waren. Insgesamt war dieser Unterschied der Vestibulektomie im Vergleich zu Biofeedback und Verhaltenstherapie signifikant ( $p < 0,05$ ). Man muss dabei jedoch sagen, dass es eine hohe Drop-out-Rate in allen Armen gab, denn 87 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen und nur die Ergebnisse von 78 Patientinnen gingen in die Auswertung ein. 9 Patientinnen traten jedoch von ihrem Einverständnis zurück, bevor die Therapie begonnen hatte (1x Patientin mit geplantem Biofeedback, 1x Patientin mit geplanter Verhaltenstherapie, 7x Patientinnen mit geplanter Vestibulektomie). Diese Ergebnisse gingen nicht in die Auswertung ein. Zum Zeitpunkt des Follow-up's gab es insgesamt 5 Drop-outs (2x Patientinnen mit Biofeedback, 3x Patientinnen mit Vestibulektomie). Diese Ergebnisse gingen in die Auswertung ein. Gründe der Drop-outs wurden nicht angegeben.

**Beurteilung:** Randomisierung wurde erwähnt. Therapieschemata wurden ausführlich und verständlich beschrieben.

Negativ in die Bewertung der Studie flossen folgende Parameter ein. Verblindung war nicht möglich (optionales Einschlusskriterium). Es gab kleine Stichprobenzahlen

(insgesamt 78 ausgewertete Ergebnisse für 3 Studienarme) ohne genaue Angaben, wie viele Patientinnen in jedem Therapiearm waren. 87 wurden eingeschlossen und 78 beendeten die Studie. Es gab eine hohe Drop-out-Rate, jedoch ist unklar, ob infolge von Nebenwirkungen, unzureichendem Therapieerfolg oder aus anderen Gründen. Man muss auch erwähnen, dass 9 Patientinnen vor Beginn der Therapie zurückgetreten sind und diese Ergebnisse nicht mit in die Statistik eingeflossen sind. Weitere 5 Patientinnen beendeten zum Follow-up ihre Studienteilnahme und die Ergebnisse gingen mit in die Statistik ein. Das Follow-up mit 6 Monaten war zu kurz für aussagekräftige Ergebnisse. Über Nebenwirkungen findet man keine Aussagen (optionales Einschlusskriterium). Die Responsrate ist aufgrund einer mannigfaltig angewendeten Statistik und zahlreich angewendeten subjektiven Fragebögen nicht zu überschauen. Für unsere Auswertung wurde die Einschätzung anhand einer Skale der subjektiven Verbesserung von 0 bis 5 ausgewählt. Objektivität fehlt.

Aufgrund dieser erwähnten negativen Parameter wurde die RCT mit einem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingeschätzt. Da es sich um eine RCT handelte, wurde die Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 1b beurteilt. Eine Rückstufung des Evidenzgrades erfolgte auf 2b.

Die Ergebnisse dieser Studie aufgrund des befriedigenden Studiendesigns sind unzureichend, um Aussagen über den Erfolg von Vestibulektomie, Biofeedback oder Verhaltenstherapie bei Patientinnen mit Vestibulektomie und Dyspareunie treffen zu können. Die signifikant besseren Ergebnisse der Vestibulektomie im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen müssen in weiteren randomisiert kontrollierten Studien untermauert werden. Weiterhin sollten Studien durchgeführt werden, um auch Informationen über den Therapieerfolg einer Kombinationsbehandlung von Verhaltenstherapie mit weiteren konservativen oder operativen Therapieoptionen zu erhalten (wie zum Beispiel in der Studie von Weijmar Schultz (Weijmar Schultz et al. 1996)).

#### **4.2.2.1.2.2 Verhaltenstherapie**

Die durchgeführten Studien zur Verhaltenstherapie sind von Weijmar Schultz et al. (Weijmar Schultz et al. 1996), Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) und Schover et al. (Schover et al. 1992).

Aufgrund der unterschiedlich angewandten Verhaltenstherapien ist es nicht möglich, o.g. 3 Studien miteinander in ihrer Wirksamkeit zu vergleichen.

Weijmar Schultz et al. (Weijmar Schultz et al. 1996) führte Untersuchungen bei insgesamt 48 Patientinnen mit Vulvavestibulitis durch. Die Studie unterteilte sich in einen randomisierten (n=14) und einen nicht-randomisierten (n=34) Teil. In unser Review wurden die Ergebnisse des randomisierten Teils betrachtet. Wie die Randomisierung durchgeführt wurde, wurde nicht erwähnt. In einer Gruppe erfolgte die Verhaltenstherapie allein und bei einer anderen Gruppe die Kombination Verhaltenstherapie mit einer Perineoplastie. Eine Verblindung fand nicht statt. Die Verhaltenstherapie in der Gruppe ohne chirurgische Intervention wurde im Durchschnitt über 16,9 Monate (5-32 Monate) durchgeführt und beinhaltete eine lehrende gynäkologische Untersuchung für selbstständige Untersuchung des Genitalbereichs, Schulung über das Trainieren der Beckenbodenmuskulatur und Biofeedback. Wenn es angemessen erschien, wurden zusätzlich sexuelle Beratungen und Hilfe in Partnerschaftsbeziehungen durchgeführt. Die Dauer der Verhaltenstherapie in der Gruppe mit zusätzlicher Perineoplastie betrug im Durchschnitt 11,3 Monate (6-19 Monate). Das Alter beider Gruppen war vergleichbar, Follow-up Untersuchungen betrugen im Durchschnitt 3 Jahre (8-56 Monate).

Die Responstrate wurde im Durchschnitt 3 Jahre (8-56 Monate) nach Beendigung der Therapie anhand eines Scores von 1 bis 5 beurteilt: 1= komplette Remission, 2= partielle Remission, 3= unverändert, aber auch keine Verschlechterung, 4= unverändert, 5= Verschlechterung). Dabei galt ein angegebener Score von 1, 2 oder 3 als "positives Ergebnis". Der Arm mit Verhaltenstherapie kombiniert mit Perineoplastie schnitt im Vergleich zur reinen Verhaltenstherapie besser ab. In der Kombinationstherapie zeigten 57% eine Komplettremission und in der Verhaltenstherapiegruppe 43%. Signifikante Unterschiede in beiden Armen gab es nicht. Im Vergleich zur nicht-randomisierten Studie zeigte die Kombinationstherapie in der randomisierten Studie eine höhere Ansprechrate 57% vs. 50%. Im Vergleich dazu zeigte die Verhaltenstherapie allein in der randomisierten Studie nur in 43% bzw. in 36% bei der Selbstwahl ein vollständiges Ansprechen. Postoperative Komplikationen traten nicht auf. Drop-outs gab es nicht.

*Beurteilung:* In einem Teil der Studie wurde eine Randomisierung durchgeführt, jedoch nicht erwähnt, wie diese genau durchgeführt wurde. Eine Verblindung wurde nicht durchgeführt, da eine Operation nicht verblindet werden kann. Therapieschemata der einzelnen Arme wurden eindeutig beschrieben und ein langes Follow-up (bis zu 3 Jahren) erwähnt. Die Einschätzung der Responstrate erfolgte subjektiv anhand eines genau definierten Scores von 1 bis 5. Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Drop-out-

Rate wurde nicht explizit erwähnt, aber alle eingeschlossenen Patientinnen wurden in der Statistik erfasst, so dass man davon ausgehen kann, dass es keine Drop-outs gab.

Aufgrund kleiner Stichprobenzahlen (pro Arm n=7) und fehlender Verblindung (optionales Einschlusskriterium) konnte diese Studie mit einem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingeschätzt werden. Da es sich um eine RCT handelte, wurde die Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 1b beurteilt, welcher auf 2b zurückgestuft wurde.

Die Unterschiede in beiden Armen der randomisierten Gruppen waren gering. Dabei zeigte sich ein besseres Ergebnis mit der Kombinationstherapie Verhaltenstherapie mit Perineoplastie im Vergleich zur alleinigen Verhaltenstherapie. Diese Studie empfiehlt, zunächst eine Verhaltenstherapie durchzuführen und ggf. bei Nichtansprechen eine zusätzliche operative Therapie durchzuführen. Weitere randomisiert kontrollierte Studien müssen folgen.

Schover et al. (Schover et al. 1992) untersuchten in einer klinisch kontrollierten Studie, welchen Effekt psychosexuelle Aspekte auf den Therapieerfolg einer operativen Therapie an Patientinnen mit Vulvavestibulitis haben.

Die Patientinnen konnten durch Selbstwahl entscheiden, ob sie eine präoperative psychologische Analyse und/ oder postoperative Sexualtherapie zusätzlich zur Operation durchführen wollten. Eine Verblindung konnte es daher nicht geben. Alle 45 Patientinnen unterzogen sich einer lokalen operativen Entfernung des schmerzhaften Areals ohne Mobilisation der Vagina (lt. Definition =Vestibuloplastie). Den Patientinnen wurde angeboten, präoperativ eine psychologische Analyse durch einen Psychologen durchführen zu lassen und/ oder nach der Operation eine Sexualtherapie durchzuführen. Im Arm 1 wurde bei 38 Patientinnen eine lokale Exzision ohne Mobilisation der Vulva durchgeführt. Im Arm 2 erfolgte bei 31 Patientinnen ebenso eine lokale Exzision ohne Mobilisation der Vagina kombiniert mit psychologischer Analyse. Im Arm 3 erfolgte zusätzlich bei 16 Patientinnen nach lokaler Exzision ohne Mobilisation der Vulva und psychologischer Analyse eine postoperative Sexualtherapie.

Die psychologische Betreuung beinhaltete Folgendes. Patientinnen sollten sich bei einem Psychologen zur Beratung für Kegelübungen und für den Gebrauch von Vaginaldilatoren vorstellen. Weitere Bestandteile der psychologischen Betreuung waren Sexualberatung und Hilfe zur Lösung von Partnerschaftskonflikten.

Das Durchschnittsalter betrug 30,2 Jahre und die Follow-up Untersuchungen wurden über durchschnittlich 8 Monate durchgeführt.

Die Ergebnisse waren in allen 3 Armen ähnlich. Die Einschätzung erfolgte subjektiv mit „deutlicher Besserung“, „leichte Besserung“ oder „kein Ansprechen“. Die deutlichste Besserung zeigte sich bei Patientinnen mit operativer Therapie kombiniert mit prä- und postoperativer psychologischer Betreuung (Arm 3) in 56% der Fälle, gefolgte von operativer Therapie kombiniert mit präoperativer psychologischer Analyse (Arm 2) in 50% und operativer Therapie allein (Arm 1) in 47%.

*Beurteilung:* Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie und es erfolgte keine Randomisierung und Verblindung (optionales Einschlusskriterium). Die Stichprobenzahlen in den Therapiearmen 1 und 2 waren mit n=38 bzw. n=31 angemessen. Im Studienarm 3 war die Stichprobenzahl mit n=16 gering. Therapieschemata wurden ausreichend erörtert. Die Responstrate wurde subjektiv mit deutlicher Besserung, leichter Besserung oder gar keinem Ansprechen angegeben. Eine korrekte Einordnung durch die Patientinnen kann nicht erfolgen. Die Erhebung der Responstrate erfolgte mindestens 3 Monate nach Therapieende bei den Patientinnen unterschiedlich, z.B. per telefonischer Nachfrage oder direkt vor Ort in der Praxis. Damit lag sowohl mit Zeitpunkt als auch Procedere der Responstrate keine Standardisierung vor. Angaben zu Nebenwirkungen und auch Drop-out-Rate fehlten (optionale Einschlusskriterien). Dazu muss man allerdings bemerken, dass 45 Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden. Aber nur von 43 Patientinnen (96%) standen Ergebnisse für die statistische Berechnung zur Verfügung. Eine Angabe zu den 2 fehlenden Ergebnissen gab es nicht. Das Follow-up variierte von 1 bis 24 Monate und lag im Durchschnitt bei 8,3 Monaten.

All diese Kritikpunkte führten dazu, dass die Studie mit dem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingestuft wurde. Da es sich um eine CCT handelte, wurde diese Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 2b beurteilt. Nach genauer Betrachtung musste die Studie auf einen Evidenzgrad von 4 zurückgestuft werden.

Ein Wirksamkeitsnachweis von präoperativer psychologischer Analyse und/ oder postoperativer Sexualtherapie und zusätzlich operativer Intervention war bei diesem Studiendesign nur begrenzt möglich. Sie zeigten, dass eine operative Therapie noch bessere Ergebnisse in Kombination mit einer psychologischen Begleittherapie zeigen kann. Weitere placebokontrollierte Studien müssen folgen.

Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) siehe 4.2.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Feedback

## 4.2.2.2 Chirurgische Therapie

### 4.2.2.2.1 Operation

zu den operativen Möglichkeiten zählen Perineoplastie, Vestibuloplastie und Vestibulectomie. Es wurden 5 Studien mit operativen Methoden eingeschlossen. Dabei wurden die Untersuchungen anhand von 3 unterschiedlichen operativen Methoden, wie Perineoplastie, Vestibulectomie und Vestibuloplastie durchgeführt (siehe **Tabelle 13**).

Bornstein et al. verglichen die vollständige Perineoplastie mit der Vestibuloplastie (Bornstein et al. 1995) sowie mit der Kombinationstherapie subtotale Perineoplastie mit Interferon-Injektionen (Bornstein und Abramovici 1997). Weijmar Schultz, Bergeron und Schover verglichen verschiedene operative Methoden mit der Verhaltenstherapie (Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Schover et al. 1992) bzw. untersuchten Kombinationen aus operativer Methode und Verhaltenstherapie.

Aufgrund unterschiedlicher Studienbedingungen, wie unterschiedliche operative Maßnahmen (Perineoplastie, Vestibuloplastie, Vestibulectomie) und Vergleiche mit unterschiedlichen konservativen Maßnahmen (Verhaltenstherapie, EMG), lassen sich die Studien untereinander schwer vergleichen und zusammenzufassen.

Bornstein 1995	Perineoplastie <b>vs.</b> Vestibuloplastie
Bornstein 1997	vollständige Perineoplastie <b>vs.</b> subtotale Perineoplastie + Interferon alpha intraläsional
Weijmar Schultz 1996	Perineoplastie + Verhaltenstherapie <b>vs.</b> Verhaltenstherapie
Schover 1992	Vestibuloplastie <b>vs.</b> Vestibuloplastie + psychologische Analyse <b>vs.</b> Vestibuloplastie + psychologische Analyse + postoperative Sexualtherapie
Bergeron 2001	Vestibulectomie <b>vs.</b> EMG <b>vs.</b> Verhaltenstherapie

Tabelle 13: Operative Therapieoptionen

Bornstein et al. (Bornstein et al. 1995) verglichen in einer RCT zwei operative Methoden an 21 Patientinnen mit Vulvavestibulitis untereinander. In Arm 1 (n=10) wurde eine Perineoplastie und in Arm 2 (n=11) eine Vestibuloplastie durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte per Computer. Eine Verblindung war aufgrund operativer Techniken nicht möglich. Das Alter war in beiden Armen vergleichbar und lag zwischen 21 und 40 Jahren, Dauer der Symptome waren vergleichbar mit 16 und 18 Monaten im Durchschnitt und die Follow-up Untersuchungen wurden über 6 Monate durchgeführt.

Die Einschätzung erfolgte subjektiv mit kompletter Remission (Dyspareunie komplett geheilt), partieller Remission (Verbesserung mit nur noch temporärem Schmerz) bzw. gar keinem Ansprechen (Verschlechterung der Vulvaschmerzen). Im Arm 1 zeigte die Perineoplastie in 82% ein vollständiges Ansprechen und in 9% ein partielles. Bei weiteren 9% dieses Armes zeigte sich keine Besserung. Dagegen führte die Vestibuloplastie in Arm 2 bei allen 10 Patientinnen zu keiner Besserung der Symptomatik. Nebenwirkungen wurden nicht angegeben. Die Drop-out-Rate wurde nicht explizit angegeben. Aber die Ergebnisse aller 21 eingeschlossenen Patientinnen gingen in die Auswertung ein. Für diese Studie waren mehr Patientinnen geplant.

*Beurteilung:* Randomisierung wurde durchgeführt. Therapieschemata wurden ausführlich beschrieben. Die Responstrate wird subjektiv eingeschätzt und eindeutig angegeben. Es fehlen jedoch genaue Angaben darüber, zu welchem Zeitpunkt die Responstrate bestimmt wurde: direkt nach Therapie oder nach 6 Monaten Follow-up. Zu sagen ist jedoch, dass bei Therapieplanung 50 Frauen pro Arm eingeschlossen werden sollten. Aufgrund der schlechten Ergebnisse für die Vestibuloplastie wurde die Studie nach 21 eingeschlossenen Patientinnen abgebrochen.

Zusätzlich zu diesen Kritikpunkten wurde die Studie aufgrund fehlender Angaben über Nebenwirkungen (optionales Einschlusskriterium), fehlender Verblindung (optionales Einschlusskriterium), kleiner Stichprobenzahlen (pro Arm n=10 bzw. n=11) und zu kurzem Follow-up von 6 Monaten mit dem Bias-Risiko „C“ (ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt) eingeschätzt. Da es sich um eine RCT handelte, wurde die Studie zunächst mit dem Evidenzgrad 1b beurteilt. Dieser wurde auf 2b zurückgestuft.

Die Wirksamkeit einer Perineoplastie wurde gezeigt. Jedoch müssen zur Unterstützung der Ergebnisse weitere randomisiert kontrollierte Studien folgen. Auf der anderen Seite konnten klare Aussagen zur Vestibuloplastie getroffen werden. Sie ist ein nicht akzeptables operatives Therapieverfahren für Patientinnen mit Vulvavestibulitis.

Bornstein & Abramovici (Bornstein und Abramovici 1997) siehe 4.2.2.1.1.3 Injektionen

Weijmar Schultz et al. (Weijmar Schultz et al. 1996) siehe 4.2.2.1.2.2 Verhaltenstherapie

Schover et al. (Schover et al. 1992) siehe 4.2.2.1.2.2 Verhaltenstherapie

Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) siehe 4.2.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Feedback

## **4.3 Methodologische Qualität**

### **4.3.1 Studiendesign und Randomisierung**

6 der 9 Studien, welche in unseren systematischen Review eingeschlossen wurden, waren randomisiert kontrollierte Studien (RCT) (Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Bornstein et al. 1995, Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 2000, Nyirjesy et al. 2001). Die weiteren 3 Studien waren klinisch kontrollierte Studien (CCT) (Larsen et al. 1993, Bornstein et al. 1993, Schover et al. 1992).

Die Randomisierung erfolgte in 4 der 6 RCT's per Computer (Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 1995, Bornstein et al. 2000, Nyirjesy et al. 2001) oder in einem Fall als Blockrandomisierung (Bergeron et al. 2001). In einem weiteren Fall (Weijmar Schultz et al. 1996) erfolgte keine Angabe über die Art der Randomisierung. In einer der 3 kontrollierten Studien erfolgte die Zuteilung in die Gruppen durch Auswahl der Therapiegruppe durch die Patientinnen selber (Schover et al. 1992). In weiteren 2 Studien (Bornstein et al. 1993, Larsen et al. 1993) wurden keine Angaben über die Zuteilung zu den Gruppen gemacht.

Damit ist anzunehmen, dass dabei der Selektionsbias in den 3 CCT sehr hoch ist.

### **4.3.2 Verblindung**

Eine Studie wurde unter doppelblinden Versuchsbedingungen durchgeführt (Nyirjesy et al. 2001), in welcher topisch zu applizierende Salben zum Einsatz kamen. Alle weiteren eingeschlossenen Studien waren nicht verblindet.

Damit ist der Performance Bias, außer in der Studie von Nyirjesy, hoch.

### **4.3.3 Patienten**

Es wurden in allen 9 Studien insgesamt 300 Patientinnen mit meist sehr kleinen Stichproben pro Studienarm therapiert und ausgewertet. Die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patientinnen variierte in den Studien zwischen n=7 (Bornstein et al.



1993) und n=78 (Bergeron et al. 2001). Daher wird klar, dass für einen Therapiearm nur sehr wenige Patientinnen eingeschlossen waren. Der kleinste Therapiearm bestand aus 3 Patientinnen (Bornstein et al. 1997a) und der größte aus 38 (Schover et al. 1992).

Die geringen Probandenzahlen schränkten die Qualität der Studien und folglich die Generalisierbarkeit stark ein. Die externe Validität ist gering.

Die Frauen zeigten in den Studien, in denen das Durchschnittsalter angegeben wurde, ein Durchschnittsalter von 27,2 Jahren. Die jüngste Teilnehmerin war 18 Jahre (Weijmar Schultz et al. 1996) und die älteste 70 Jahre (Bornstein et al. 2000). Das Durchschnittsalter von 27,2 Jahren entspricht dem Alter, in welchem die Erkrankung Vulvodynie und ihre Subtypen auftreten.

Daher wird die externe Validität durch das Alter positiv beeinflusst.

#### **4.3.4 Diagnose**

Alle Studien haben Patientinnen mit Symptomen einer Vulvodynie oder ihrer Subtypen eingeschlossen. In 8 Studien wurden Frauen mit Vulvavestibulitis eingeschlossen (Weijmar Schultz et al. 1996, Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 1995, Bergeron et al. 2001, Nyirjesy et al. 2001, Bornstein et al. 2000, Bornstein et al. 1993, Schover et al. 1992) und an 1 Studie nahmen Frauen mit Vulvodynie (Larsen et al. 1993) teil.

Die Diagnosestellung erfolgte in 3 Studien (Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 2000, Bornstein et al. 1995) anhand der Friedrich-Kriterien (Friedrich 1987). In den restlichen Studien erfolgte die Diagnosestellung in Anlehnung an die Friedrich-Kriterien. Die Schmerzempfindlichkeit am Introitus vaginae wurde einmal zur Diagnosesicherung (Bornstein et al. 2000) und einmal zur Therapieverlaufskontrolle (Bergeron et al. 2001) mittels Q-Tip-Test festgestellt.

Eine genaue Diagnosesicherung gewährleistet, dass das Patientenkollektiv repräsentativ für die entsprechende Therapieoption wird. So hätte die externe Validität in der Studie von Bornstein (Bornstein et al. 2000) gegebenenfalls verbessert werden können, wenn Patientinnen mit zyklischer Vulvitis eingeschlossen werden würden. Bei Patientinnen mit zyklischer Vulvitis spielen häufig Infektionen mit Candida eine Rolle, welche mit Fluconazol gegebenenfalls bessere Ergebnisse als bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis gezeigt hätten.

#### 4.3.5 Intervention/ Dosierung

Es wurden therapeutische Möglichkeiten wie Operation (n=5), Interferon-Injektionen (n=4), Verhaltenstherapie (n=3), Elektromyographie (n=1) sowie orale (n=1) und lokale Medikamente (n=1) untersucht (siehe **Abbildung 1**). Dabei muss erwähnt werden, dass in 4 Studien verschiedene Therapieoptionen angewandt und verglichen wurden (siehe (Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Schover et al. 1992, Bornstein und Abramovici 1997), wodurch es folglich zu Überschneidungen kommt.

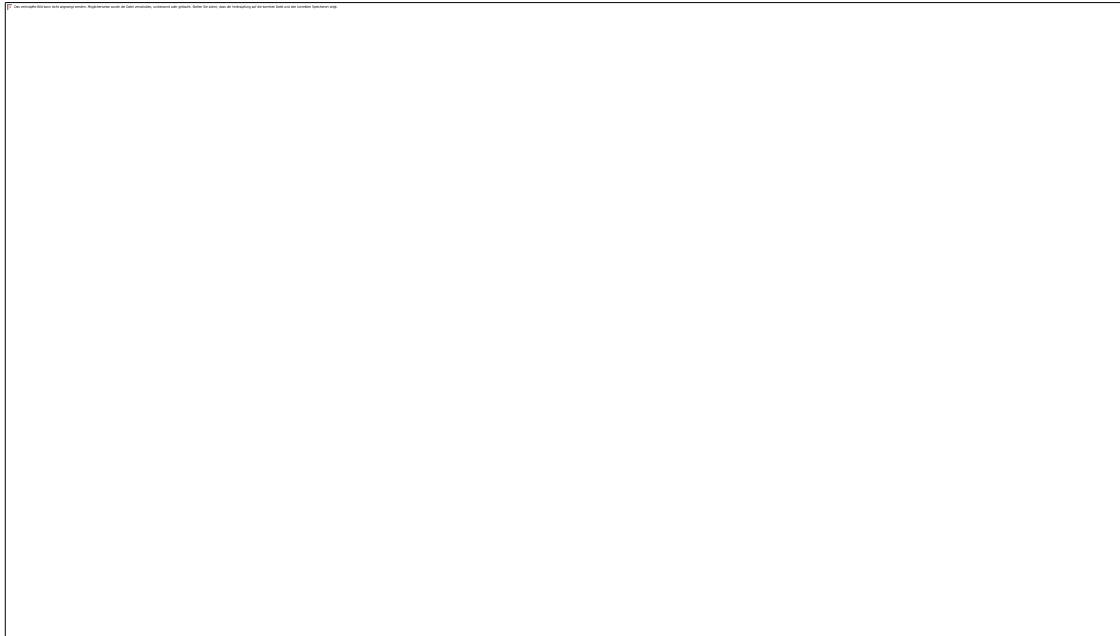


Abbildung 1: Therapiestudien

Die Dosierungsschemata bzw. Applikationsschemata wurden in allen Studien deutlich dargelegt (siehe **Tabelle 10**). Diese Schemata waren sehr heterogen. Es gab zu keiner Therapieoption mindestens 2 vergleichbare Studien.

Aufgrund der ausreichend beschriebenen Therapieoptionen wird die externe Validität in allen Studien positiv beeinflusst.

#### 4.3.6 Responsrate

Die Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der Therapie erfolgte in allen Studien subjektiv. Dabei wurden Schmerzskaalen angewendet, z.B. die 5-Punkte-Skala, welche einen Therapieerfolg wie folgt einordnet: deutliche Besserung, geringe Besserung, kein Ansprechen, geringe Verschlechterung, starke Verschlechterung. Diese wurden in überwiegender Zahl mittels subjektiver Einschätzung durch die Patientinnen und weniger durch Ärzte eingeschätzt.

Bornstein et al. (Bornstein et al. 2000) bewerteten das Ansprechen der oralen Fluconazoltherapie mit „Zufriedenheit“ und „Unzufriedenheit“. Dabei wurde

„Zufriedenheit“ mit kompletter Schmerzfreiheit und der Möglichkeit für GV definiert. „Unzufriedenheit“ bedeutet Verschlechterung oder keine Änderung der Dyspareunie. Dabei waren 30% mit Placebo und 15% mit Fluconazol zufrieden. In einer weiteren Studie von Bornstein et al. (Bornstein et al. 1995) bewerteten sie den Therapieerfolg der Perineoplastie im Vergleich zur Vestibulectomie mit 3 Punkten: „komplette Remission“, wenn Dyspareunie komplett geheilt wurde; „teilweise Remission“, wenn es eine signifikante Verbesserung mit nur noch temporärem Schmerz gab und „kein Ansprechen“, wenn sich die Vulvaschmerzen verschlechterten. 82% sprachen nach Perineoplastie von einer Komplettremission, 0% nach Vestibuloplastie. Auch Weijmar Schultz et al. bedienten sich einer ähnlichen Einschätzung für den Therapieerfolg von chirurgischem Eingriff und/ oder Verhaltenstherapie (Weijmar Schultz et al. 1996), welche von 1 bis 5 rankte (1= komplette Remission, 2= partielle Remission, 3= unverändert, aber auch keine Verschlechterung 4= unverändert, 5= Verschlechterung der Beschwerden). Erfolgte eine Einschätzung mit 1 bis 3, wurde es als positives Ergebnis gewertet. Eine Komplettremission trat nach Verhaltenstherapie bei 43% und nach Verhaltenstherapie plus Operation bei 57% auf. Bei Larsen et al. und Bornstein (Larsen et al. 1993, Bornstein et al. 1993) sollten die Patientinnen den Therapieerfolg mit den Einschätzungen „komplettes Ansprechen“, „teilweises Ansprechen“ oder gar „kein Ansprechen“ beurteilen. 70% beurteilten die Wirksamkeit von INF- $\alpha$  intraläsional mit Komplettremission und im Vergleich dazu nur 16% mit INF-  $\alpha$  subkutan. In einer weiteren Arbeit von Bornstein definierte er den Erfolgsrate genau. Das bedeutet, dass Patientinnen, welche den Erfolg mit Komplettheilung einschätzen, sollten während und nach GV keine Schmerzen aufweisen und auch nach Provokation am Scheideneingang sollten keine Schmerzen auftreten (Bornstein und Abramovici 1997). Jedoch gab es keine weitere Möglichkeit der Symptomeinordnung. 67% gaben nach Perineoplastie eine Komplettremission an und 70% nach Perineoplastie plus INF-  $\alpha$ . Schover et al. verwendete eine 3-Punkte-Skala (deutliche Besserung – leichte Besserung – keine Änderung) (Schover et al. 1992). Nach Operation trat bei 47% eine deutliche Besserung auf, nach präoperativer Sexualanalyse und Operation 50% und nach prä- und postoperativer Sexualtherapie 55%. Nyirjesy et al. verwendeten 2 unterschiedliche Skalen. Eine Einschätzung der subjektiven Schmerzen erfolgte durch die Patientinnen anhand einer Graduierung von 0 bis 3 (keine bis starke Schmerzen). Die weitere Einschätzung erfolgte durch Einschätzung physikalischer Zeichen, wie Erythem und Druckempfindlichkeit durch den Arzt ebenso anhand je einer Skala von 0 bis 3 (Nyirjesy et al. 2001). Diese Skalen zusammengefasst ergaben eine Komplettremission bei 38% mit Cromoglycin-Creme und sogar 54% mit Placebo. Bei

Bergeron et al. wiederum erfolgte eine subjektive Einschätzung des Therapieerfolges mittels einer 5-Punkte-Skala (0-Verschlechterung, 5-komplette Remission). Zusätzlich kamen Schmerzskaleten (0 bis 10) und der Vestibular-Pain-Index, Pain rating index und die Sensory scale of the McGill Pain index zum Einsatz (Bergeron et al. 2001). Eine subjektive Verbesserung zeigte sich in allen 3 Gruppen, jedoch war der größte Erfolg mit der Vestibulektomie zu verzeichnen.

Der Q-Tip-Test wurde nur von Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) zur Schmerzbeurteilung und von Bornstein (Bornstein et al. 2000) zur Diagnosesicherung angewendet. Das objektivere Algesiometer wurde in keiner der Studien zur Beurteilung eingesetzt.

Die Erfassung der Outcomeparameter „Schmerz“, „Therapieerfolg“ und „klinisches Bild“ in den verschiedenen Studien war sehr unterschiedlich und von subjektiven Einschätzungen geprägt. Betrachtet man sich die Definitionen zur Schmerzbeurteilung (leichte oder deutliche Besserung etc.), sofern sie getroffen wurden, wird klar, dass eine Einschätzung des subjektiv empfundenen Schmerzes in die richtige Erfolgsklasse sehr schwierig ist.

Bei allen Studien muss von einem erheblichen Detection Bias ausgegangen werden (unterschiedliche Schmerzskaleten, Einschätzung des Therapieerfolgs durch Patientinnen und Arzt).

#### **4.3.7 Follow-up Untersuchungen**

Die Dauer der Follow-up Untersuchungen variierte von 3 (Bornstein et al. 2000, Larsen et al.) bis 36 Monate (Weijmar Schultz et al. 1996) und lag im Durchschnitt bei 10 Monaten. In einem Fall wurde keine Angabe über die Dauer der Follow-up Untersuchungen gemacht (Nyirjesy et al. 2001).

Eine angemessene Follow-up-Dauer lag bei 4 Studien teilweise vor. Bornstein et al. (Bornstein und Abramovici 1997) untersuchte die Patientinnen bis zu 12 Monaten und Weijmar Schultz (Weijmar Schultz et al. 1996) bis zu drei Jahren. Bei zwei weiteren Studien (Bornstein et al. 1993, Schover et al. 1992) variierte das Follow-up innerhalb der Studienarme stark, so dass nur teilweise eine ausreichende Nachbeobachtung stattfand. Die unterschiedliche Follow-up Zeit innerhalb einer Studie waren für die Gesamtbeurteilung schlecht. Bornstein et al. untersuchten 6-18 Monate (Ø12 Monate) und Schover et al. 1-24 Monate (Ø8 Monate).

Die Dauer der Follow-up Untersuchungen in den restlichen Studien (Bergeron et al. 2001, Bornstein et al. 2000, Larsen et al. 1993, Bornstein et al. 1995) war für die untersuchten chronischen Krankheitsbilder in der Mehrzahl der Studien zu kurz, um sichere Aussagen über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Therapiemethode machen zu können. Die externe Validität wurde in diesen Studien durch die Dauer der Follow-up Untersuchungen negativ beeinflusst.

#### **4.3.8 Nebenwirkungen/ Drop-out-Rate**

In 3 von 9 Studien wurden keine Angaben über Nebenwirkungen gemacht (Bergeron et al. 2001, Bornstein et al. 1995, Schover et al. 1992). In 2 Arbeiten traten keine Nebenwirkungen auf (Bornstein et al. 2000, Weijmar Schultz et al. 1996). Die häufigsten angegebenen Nebenwirkungen betrafen grippe-ähnliche Symptome unter der Interferon-Therapie (Larsen et al. 1993, Bornstein et al. 1993, Bornstein und Abramovici 1997). Unter einer operativen Therapie trat in einem Fall eine Blutung auf (Bornstein und Abramovici 1997). In der lokalen Anwendung von Cromoglycin-Creme berichteten 2 Frauen über Brennen nach Applikation (Nyirjesy et al. 2001).

Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen wurde in keiner Studie beschrieben. In der Studie von Bergeron (Bergeron et al. 2001) war die Drop-out-Rate sehr hoch. Es wurde jedoch kein Grund der Abbrüche (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen, unzureichendem Therapieerfolg etc.) angegeben. 87 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen. 9 Patientinnen (1x geplantes Biofeedback, 1x geplante Verhaltenstherapie, 7x geplante Vestibulektomie) traten jedoch von ihrem Einverständnis zurück, bevor die Therapie begonnen wurde. Diese Daten der 9 Frauen gingen nicht mit in die Auswertung ein. Zum Zeitpunkt des Follow-up's gab es insgesamt 5 weitere Drop-outs (2x Patientinnen mit Biofeedback, 3x Patientinnen mit Vestibulektomie). Diese Angaben gingen mit in die Auswertung ein, also insgesamt wurden 78 Ergebnisse ausgewertet. In der Studie von Nyirjesy (Nyirjesy et al. 2001) wurden 34 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, 8 davon beendeten vorzeitig die Studie. Die Gründe dafür waren 3x persistierende Schmerzen, 3x positive Kandida-Kulturen, 1x desquamative Vaginitis, 1x zusätzliche Selbstmedikation. Alle 8 Patientinnen, welche vorzeitig ausgestiegen sind, wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Schover et al. (Schover et al. 1992) hat 45 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Von 43 Patientinnen (96%) standen Ergebnisse für die statistische Berechnung zur Verfügung. Eine Angabe zu den 2 fehlenden Ergebnissen gab es nicht.

Die Angaben zu Nebenwirkungen und Drop-out-Rate sind wichtig, um den Attrition Bias einschätzen zu können. In Studien, in denen keine Nebenwirkungen und Drop-outs auftraten, ist der Attrition Bias niedrig. In den 3 erwähnten Studien mit Drop-outs (Bergeron et al. 2001, Nyirjesy et al. 2001, Schover et al. 1992) kann der Attrition Bias hoch sein. Besonders ist es bei Nyirjesy der Fall. Zu einer Verzerrung der Ergebnisse kann es kommen, wenn die Ergebnisse der ausgeschiedenen Patientinnen nicht in die Statistik einfließen. Und das war bei 8 Patientinnen der Fall. Auch bei Schover ist der Attrition Bias hoch, da überhaupt keine Angaben über fehlende Ergebnisse von 2 Patientinnen vorliegen. Bei Bergeron wurden die Ergebnisse der 5 ausgeschiedenen Patientinnen im Follow-up bis zum Ende mitgeführt. Bei gänzlich fehlenden Angaben zu Nebenwirkungen und Drop-out-Rate muss von einem hohen Attrition Bias ausgegangen werden (Bergeron et al. 2001, Bornstein et al. 1995, Schover et al. 1992).

#### 4.4 Beurteilung der Studienqualität

Die Einschätzung der Studienqualität erfolgte anhand der Arbeit von Jüni nach Durcharbeiten aller Studien (Zusammenfassung siehe **Tabelle 14**; Begründung siehe 4.2 Studienbeschreibung).

Artikel	Bias-Risiko
Weijmar Schultz 1996 (Weijmar Schultz et al. 1996)	C (ein oder mehrere Kriterien
Bornstein 2000 (Bornstein et al. 2000)	C nicht erfüllt)
Bornstein 1997 (Bornstein und Abramovici 1997)	C
Bergeron 2001 (Bergeron et al. 2001)	C
Bornstein 1995 (Bornstein et al. 1995)	C
Nyirjesy 2001 (Nyirjesy et al. 2001)	C
Larsen 1993 (Larsen et al. 1993)	C
Bornstein 1993 (Bornstein et al. 1993)	C
Schover 1992 (Schover et al. 1992)	C

Tabelle 14: Einschätzung der Studienqualität

Zusätzlich wurde allen eingeschlossenen Studien ein formaler Evidenzgrad entsprechend der Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zugewiesen. Studien von geringer methodischer Qualität durch fehlende Randomisierung, Verblindung und/ oder geringe Fallzahlen wurden im Evidenzgrad entsprechend zurückgestuft (Zusammenfassung siehe **Tabelle 15**, Begründung siehe 4.2 Studienbeschreibung). Alle 6 RCTs wurden auf den Evidenzgrad 2b und alle 3 klinisch kontrollierten Studien auf den Evidenzgrad 4 zurückgestuft.

Artikel	Evidenzgrad
Weijmar Schultz 1996 (Weijmar Schultz et al. 1996)	1b → 2b
Bornstein 2000 (Bornstein et al. 2000)	1b → 2b
Bornstein 1997 (Bornstein und Abramovici 1997)	1b → 2b
Bergeron 2001 (Bergeron et al. 2001)	1b → 2b
Bornstein 1995 (Bornstein et al. 1995)	1b → 2b
Nyirjesy 2001 (Nyirjesy et al. 2001)	1b → 2b
Larsen 1993 (Larsen et al. 1993)	2b → 4
Bornstein 1993 (Bornstein et al. 1993)	2b → 4
Schover 1992 (Schover et al. 1992)	2b → 4

Tabelle 15: Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien

## 5. Diskussion

Das von uns durchgeführte Literaturstudium hatte zum Ziel, einen systematischen Review zu verfassen, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die Behandlung der Vulvodynie und ihrer Subtypen zu geben. Die Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien sind in **Tabelle 10** dargestellt.

Die Therapie der Vulvodynie wird derzeit mit vielen verschiedenen therapeutischen Optionen durchgeführt. Auch gibt es eine Reihe von Arbeiten, welche sich mit dem Thema Vulvodynie und ihrer Subtypen beschäftigen. Aber es gibt nur wenige kontrollierte Studien, welche den Effekt von Therapien untersuchen.

Betrachtet man sich die wenigen Studien, welche zur Therapie der Erkrankung durchgeführt wurden genauer, sieht man die deutliche Heterogenität. Diese Heterogenität äußerte sich in einer mangelnden Vergleichbarkeit der Studien aufgrund unterschiedlicher Therapieoptionen und z.T. unterschiedlicher Dosierungen bzw. Applikationsschemata und zum anderen an mangelnden Studien mit ähnlichen therapeutischen Verfahren. Diese Tatsachen machten die Erstellung einer Metaanalyse unmöglich.

### 5.1 Diskussion der Versuchsergebnisse von Therapiestudien

Multiple Behandlungen werden zur Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen angewendet. Dabei kann man die Therapieoptionen in 3 grobe Kategorien einteilen: konservative (allgemeine Maßnahmen, topische und orale Medikamente, Injektionen, Biofeedback, psychologische Mitbetreuung, oxalat-arme Diät mit Einnahme von

Kalziumzitrat), chirurgische (Operation, Laser) und alternative Medizin (Akupunktur, Hypnosetherapie, Botox).

## **5.2.1 Konservative Therapie**

### **5.2.1.1 Pharmakologische Therapie**

#### **5.2.1.1.1 Topische Externa**

Verschiedene lokal applizierte Medikamente werden zur Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen angewendet. Dazu zählen vor allem anästhesierende, antimykotische oder antibiotische Salben.

In Praxis wird häufig bei der Vulvodynie zu Therapiebeginn Lidocain Salbe angewendet, welche die Beschwerden zeitweise zu verringern scheint und den GV wieder möglich macht (Ostergard 1990, McKay 1992, Turner und Marinoff 1992). Auch Nitroglycerin wurde bei der Vulvodynie untersucht (Walsh et al. 2002) und zeigte eine positive Schmerzreduktion. Antimykotische, antibiotische, antivirale Salben und Kortisonsalben scheinen in der Behandlung der Vulvodynie und ihrer Subtypen ineffektiv zu sein. Es gibt aber keine ausreichenden Beweise dieser Aussagen in klinisch kontrollierten Studien (Friedrich 1988, Woodruff und Parmley 1983, Peckham et al. 1986, Michlewitz et al. 1989, Mann et al. 1992). Die Aussagen stützen sich meist auf klinische Erfahrungen.

Für den vorliegenden Review erfüllte nur eine Studie von Nyirjesy mit Cromoglycin-Creme bei der Vulvavestibulitis (Nyirjesy et al. 2001) die Einschlusskriterien. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum-Gruppe (4% Cromoglycin-Creme) und der Placebogruppe (Grundlage o.g. Cromoglycin-Creme). Cromoglycinsäure ist ein Mastzellstabilisator, dessen Wirkmechanismus im Einzelnen noch nicht geklärt ist. Es wurde eine Blockade der Chloridkanäle bei aktivierten Mastzellen und damit eine verminderte Mediatorfreisetzung nachgewiesen. Nyirjesy et al. gingen beim Einsatz von Cromoglycinsäure von der Hypothese aus, dass Mastzellen eine Rolle in der Entwicklung und im Fortbestand der Vulvavestibulitis spielen und dass sie in eine allergische Antwort verwickelt sind. Damit müsste die Blockierung der Mastzellen durch z.B. Cromoglycinsäure helfen, die Symptome der Vulvavestibulitis zu kontrollieren. Diese Hypothese konnte bisher aber bisher durch weitere Studien nicht bestätigt werden. Auch ist die Aussagekraft der Studie aufgrund kleiner Stichprobenzahlen (pro Arm n=13), einer kurzen Therapiedauer von nur 3 Monaten und keinen Angaben über ein Follow-up nur begrenzt. Die Studie wurde mit



dem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 2b eingeschätzt. Das heißt, es resultiert ein hoher Bias und ein niedriger Empfehlungsgrad für diese Therapieoption.

Grundsätzlich kann man sagen, dass topisch applizierte anästhesierende Salben, wie Lidocain in der klinischen Praxis zur Therapie der Vulvodynie häufig aufgrund guter Erfahrungen mit Schmerzreduktion beim GV eingesetzt werden. In den Hintergrund treten Nitroglycerin, antimykotische, antibiotische, antivirale Salben und Kortisonsalben, die in Einzelfallberichten oder nicht klinisch kontrollierten Studien unbefriedigende Ergebnisse zeigten. Auch Cromoglycin-Creme, welche in der o.g. RCT geprüft wurde, kann derzeit nicht empfohlen werden.

Die Datenlage reicht nicht aus, um topische Externa effektiv und sicher für die Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen empfehlen zu können. Bei der Auswahl des Wirkstoffes ist auch die richtige Auswahl der Salbengrundlage von Bedeutung. Weitere randomisierte, doppelt-blinde Studien für topische Externa müssen folgen.

#### **5.2.1.1.2 Orale Medikamente**

Es gibt eine große Auswahl an oralen Medikamenten, welche zur Therapie eingesetzt werden. Dazu zählen trizyklische Antidepressiva, wie Amitriptylin (McKay 1993), Antikonvulsiva, wie Gabapentin (Ben-David und Friedman 1999, Bates und Timmins 2002), Virostatika, wie Aciclovir (Koutsky et al. 1992) und Antimykotika, wie Fluconazol (Bornstein et al. 2000, Pagano 1999).

Trizyklische Antidepressiva werden häufig bei Vulvaschmerzen eingesetzt (McKay 1993). Neuere Untersuchungen fanden heraus, dass Amitriptylin oder Nortriptylin bei der lokalisierten Form hilfreich sein können. Häufiger werden sie bei der generalisierten Vulvodynie eingesetzt. Die Ergebnisse von nicht klinisch kontrollierten Studien zeigten jedoch zum Teil noch eine unzureichende Wirkung von Amitriptylin bei Vulvodynie und Vulvavestibulitis (McKay 1993, Munday 2001, Schmidt et al. 2001). In einer retrospektiven Studie von Pagano waren Patientinnen mit VVS und negativer Kandida-Kultur nach 6 Monaten Behandlung mit Amitriptylin erscheinungsfrei (Pagano 1999). In einem Fallbericht bei einer Patientin mit Depression und Vulvodynie führte Nortriptylin zu einer Komplettheilung der Vulvaschmerzen (Stolar und Stewart 2002). Neben den trizyklischen Antidepressiva kommen bei der Vulvodynie gern Antikonvulsiva (Gabapentin, Carbamazepin) mit hoher Erfolgsquote zum Einsatz (Ben-David und Friedman 1999, Scheinfeld 2003). Der Nachweis erfolgte für

Gabapentin in 2 Fallberichten (Ben-David und Friedman 1999, Bates und Timmins 2002).

Orale Antimykotika werden v.a. bei der zyklischen Vulvitis, welche mit Candida-Infektionen verbunden ist, eingesetzt. Bornstein untersuchte in einer RCT die Wirksamkeit von Fluconazol (Bornstein et al. 2000). Diese Studie erfüllte die Einschlusskriterien und konnte in unseren Review eingeschlossen werden. Sie zeigte die Ineffektivität von Fluconazol in Kombination mit oxalat-armer Diät und 2 Tabletten Calciumcitrat bei der Vulvavestibulitis. Die Placebogruppe (oxalat-arme Diät und 2 Tabletten Calciumcitrat) zeigte im Trend ein besseres Ergebnis als die Verumgruppe. Das Bias-Risiko war in dieser Studie hoch und wurde mit „C“ und der Evidenzgrad mit 2b eingeschätzt. Daher handelt es sich um einen mittleren Empfehlungsgrad. Das unzureichende Ergebnis für Fluconazol ist eventuell darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungen an Patientinnen mit Vulvavestibulitis, wo bisher kein Zusammenhang zwischen zur vaginalen Candidose hergestellt werden konnte, durchgeführt wurden und nicht bei Patientinnen mit zyklischer Vulvovaginitis, bei denen eine hypersensitive Reaktion auf *Candida albicans* diskutiert wird (Paavonen 1995, Ashman und Ott 1989). Pagano (Pagano 1999) stellte in einer retrospektiven Studie ein besseres Ansprechen mit Fluconazol (150mg/ Woche) oder Ketokonazol (200mg/ Tag) über 6 Wochen bei VVS-Patientinnen mit positiver Candida-Kultur heraus. In 71% der Fälle kam es zum vollständigen Abheilen bzw. zur signifikanten Verbesserung der Symptomatik. Im Vergleich dazu wurden 12 Patientinnen mit negativer Candida-Kultur nach demselben Schema therapiert. Da der Erfolg der Therapie bei nur 50% eintrat, kann man evtl. davon ausgehen, dass die Therapie mit Fluconazol oder Ketokonazol effektiver bei Patientinnen mit positiver Candida-Kultur ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Fallberichte und z.T. klinische Studien eine gute Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva und Antikonvulsiva zeigen. Die neuen Empfehlungen geben vor, mit einer Dosierung von 10mg bis 25mg Amitriptylin zu beginnen und bei persistierenden Schmerzen um 10mg wöchentlich zu steigern. Die Maximaldosis ist 100 bis 150mg/ Tag. Für die Anwendung von Nortriptylin gelten die gleichen Dosierungen. Für Gabapentin gilt die Anfangsdosis von 300 mg täglich für 3 Tage. Danach kann eine Steigerung um 300mg alle 3 Tage erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 3600mg (Haefner et al. 2004). Fluconazol ist eher bei Patientinnen mit zyklischer Vulvovaginitis bzw. Vulvaschmerzen kombiniert mit positiver Candida-Kultur empfehlenswert.

Die Beweise sind unzureichend. Weitere randomisierte placebokontrollierte Studien für eine orale Therapie müssen folgen.

#### **5.2.1.1.3 Injektionen**

Bezüglich intraläsionaler Injektionen gibt es 2 verschiedene Möglichkeiten (Interferon, Methylprednisolon kombiniert mit Lidocain), welche in der Praxis angewendet werden. Alpha-Interferon wurde in einigen Studien und Fallberichten zur Therapie der Vulvavestibulitis eingesetzt (Marinoff et al. 1993, Horowitz 1989, Sonnendecker et al. 1993, Kent und Wisniewski 1990, Larsen et al. 1993, Gerber et al. 2002, Bornstein und Abramovici 1997 201). Aber nur 2 von diesen erfüllten die Einschlusskriterien für unseren Review (Bornstein und Abramovici 1997, Larsen et al. 1993). Eine weitere Studie wurde eingeschlossen, welche sich jedoch mit der Therapie von Interferon-β bei der Vulvavestibulitis beschäftigte (Bornstein et al. 1993). Der Studienvergleich war schwierig, da sich das Design stark unterschied: Injektionen intraläsional oder s.c.; Dosierungen 5, 2 oder 1 Mio. I.E.; unterschiedliche Applikationshäufigkeiten; HPV positiven oder HPV negativ.

Die überwiegende Anzahl der Untersuchungen fand mit INF-a und einer intraläsionalen Applikation statt.

Larsen et al. (Larsen et al. 1993) verwendeten in der CCT eine hohe Dosis von 5 Mio. I.E. 3x/ Woche und zeigten bei 70% der HPV positiven Vulvodynie-Patientinnen eine Komplettremission. Die subkutane Applikation war ohne Erfolg. Diese Studie hatte ein hohes Bias-Risiko und wurde mit „C“ und einem Evidenzgrad 4 eingeschätzt. Damit sind die Ergebnisse mit Einschränkungen zu betrachten (Empfehlungsgrad der Therapieoption gering). Weitere nicht klinisch kontrollierte Studien mit INF- a und niedrigeren Dosierungen zeigten eine große Spannungsbreite der Heilungsrate von nur 29% bis 88% (Marinoff et al. 1993 , Kent und Wisniewski 1990, Umpierre et al. 1991 , Marinoff und Turner 1991, Horowitz 1989). Horowitz führte seine Untersuchungen im Placebovergleich durch und zeigte eine deutlich höhere Ansprechrate für intraläsionär verabreichtes Interferon alpha-2b bei Patientinnen mit condylomatöser Vulvovaginitis (88% vs. 0%). Das Nebenwirkungsprofil war in allen Studien ähnlich. Es traten grippe-ähnliche Symptome auf.

Es stellt sich die Frage, warum bei gleichem Applikationsschema so unterschiedliche Ergebnisse auftraten. Es lag nah, nun zu vermuten, dass eine Ursache dafür die Präsenz oder Absenz von HPV ist. Aber auch das kann nicht pauschalisiert werden, denn in den meisten Studien waren die Biopsien HPV positiv. Man ist sich lediglich

einig mit der Aussage, dass Interferon bei HPV negativen Patientinnen nicht anspricht (Larsen et al. 1993, Horowitz 1989, Umpierre et al. 1991).

Die Kombination von intraläsionaler Applikation von INF- $\alpha$  und Perineoplastie wurde von Marinoff et al. (Marinoff et al. 1993) in einer prospektiven, klinisch nicht kontrollierten Studie und von Bornstein & Abramovici (Bornstein und Abramovici 1997) in einer RCT untersucht. Die Studie von Bornstein erfüllte die Einschlusskriterien für unseren Review und wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 2b eingestuft. Damit hat die Therapieoption einen mittleren Empfehlungsgrad. In der Kombination zeigte sich in über 70% ein positives Ansprechen, unabhängig ob HPV positiv oder negativ. Auch in diesen Untersuchungen zeigten sich vor allem grippeähnliche Nebenwirkungen. Marinoff et al. zeigten nach INF- $\alpha$  allein bei 49% eine Komplett- bzw. partielle Remission. Von den 51% Therapieversagern entschieden sich 19 für eine nachfolgende chirurgische Intervention. Danach gaben 84% eine Komplettremission und 11% eine partielle Remission an. In einer retrospektiven Studie von Mann et al. (Mann et al. 1992) wurde ein direkter Vergleich zwischen Perineoplastie und intraläsional appliziertem INF- $\alpha$  durchgeführt. Eine Besserung der Schmerzsymptomatik und Dyspareunie war häufiger nach Perineoplastie als nach Interferon-Injektionen zu verzeichnen (Dyspareunie 78% vs. 50%).

Eine einzige klinische Untersuchung mit INF- $\beta$  führte Bornstein et al. in einer CCT durch (Bornstein et al. 1993). Dabei waren die Ergebnisse dosisabhängig, d.h. je höher die Dosierung je besser die Ansprechrate. Diese Studie wurde in unseren Review eingeschlossen. Die Aussagekraft ist gering, das Bias-Risiko ist „C“ und damit kommt es zu größeren Verzerrungen. Der Evidenzgrad konnte mit nur 4 eingestuft werden. Daraus folgt ein geringer Empfehlungsgrad. In der Literatur wird in einem Fallbericht einer Patientin mit Dyspareunie infolge Vulvavestibulitis und HPV-Infektion INF- $\beta$  intramuskulär eingesetzt. Die Therapie wurde gut vertragen und es zeigte sich eine Komplettremission nach 2 Monaten. Nach einem Jahr Follow-up kam es zu keinem Rezidiv (Bornstein et al. 1991).

Eine weitere Möglichkeit der intraläsionalen Injektion wird mit Methylprednisolon bzw. Betamethason und Lidocain durchgeführt. Auch wenn topisch applizierte Steroide bei Patientinnen mit Vulvodynie nicht helfen, wird die Kombinationstherapie mit Methylprednisolon und Lidocain intraläsional bei Patientinnen mit lokalisierter Vulvodynie erfolgreich eingesetzt (Segal et al. 2003, Murina et al. 2001). Es wurde in Fallberichten darüber berichtet. Um diese Therapie empfehlen zu können, müssen randomisiert kontrollierte Studien folgen.

Insgesamt kann man sagen, dass die Ergebnisse v.a. mit INF-a und weniger mit INF- $\beta$  intraläsional gut und zufrieden stellend waren. Aber diese Ergebnisse stützen sich meist nur auf klinisch nicht kontrollierte Studien oder empirische Daten. Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen muss man aber sagen, dass eine Reihe von Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome (leichtes Fieber, Myalgien, Übelkeit, Kopfschmerzen), Müdigkeit und Schwindel zu verzeichnen waren. Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen bei höheren und niedrigeren Dosen gab es jedoch nicht. Weitere Nachteile der Therapie mit Interferon-Injektionen sind hohe Zeitintensität und hohe Kosten (Bergeron et al. 1997a).

Intraläsionale Injektionen von alpha Interferon werden von der United Drug and food administration als Therapie des VVS nicht anerkannt, sondern nur zur Therapie von Condylomen. Daher ist diese Therapiemöglichkeit eher Patienten vorbehalten, welche unter einer begleitenden HPV Infektion leiden (Bergeron et al. 1997a). Die Ergebnisse mit Interferon unterliegen großen Schwankungsbreiten. Dennoch erscheinen Interferon-Injektionen eine effektive Therapie bei Patientinnen zu sein, welche HPV in der Biopsie aufweisen. Die berichteten Erfolgsquoten liegen meist um die 50%. Interferon scheint bei HPV-negativen Patientinnen nicht zu wirken. Auch zeichnet sich die Interferon-Therapie im Vergleich zu CO<sub>2</sub>- Laservaporisation, lokal applizierter 5 Fluorouracil Creme und konservativer Therapie wie Steroidcreme durch eine höhere Effektivität aus (Sonnendecker et al. 1993). Eine Dosisabhängigkeit zeigte sich zumindest mit INF-a nicht, d.h. eine höher dosierte Interferontherapie zeigte kein besseres Outcome.

Das Bias-Risiko der in den Review eingeschlossenen Studien zur Interferontherapie muss als hoch eingeschätzt werden. Weitere randomisiert, kontrollierte Studien in denen die Responstrate von INF-a zum Beispiel in unterschiedlichen Dosierungen miteinander verglichen wird, in denen die Bedeutung von HPV untersucht wird, müssen folgen.

### **5.2.1.2 Nichtpharmakologische Therapie**

#### **5.2.1.2.1 Elektromyographisch gesteuertes Biofeedback**

Auch zum Thema Biofeedback existieren nicht viele Studien (insgesamt n=18) und noch weniger randomisierte und/ oder kontrollierte. Biofeedback wird sowohl für den lokalisierten als auch generalisierten Vulvaschmerz bei der Vulvodynie eingesetzt (Bergeron et al. 2001, Glazer et al. 1995, Glazer et al. 2002, McKay et al. 2001, Bergeron et al. 2002, Hartmann und Nelson 2001).

In unseren systematischen Review konnte nur eine Arbeit von Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) eingeschlossen werden. In dieser randomisierten Studie wurde ein positiver Effekt in 34,6% nach 8 Sitzungen a 45 Minuten Biofeedback nachgewiesen. Der Vergleichsarm mit Vestibulektomie war signifikant erfolgreicher als das Biofeedback. Die Drop-out-Rate war in der EMG Gruppe, im Vergleich zur Vestibulektomie und Verhaltenstherapie am höchsten. Das ist wahrscheinlich auf die lange Therapiedauer zu Hause und die dadurch nachlassende Motivation der Patientinnen zurückzuführen. Über mögliche Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Diese Studie wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und einem Evidenz „grad“ 2b eingeschätzt. Daraus resultiert ein mittlerer Empfehlungsgrad für diese Therapieoption. In weiteren nicht kontrollierten Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. McKay et al. (McKay et al. 2001) beobachtete in einer klinisch nicht kontrollierten, prospektiven Studie an 29 Patientinnen mit Vulvavestibulitis bei 51,7% einen deutlichen Rückgang der Berührungsempfindlichkeit am Introitus vaginae durch Muskelkontraktionsübungen und bei 93,3% eine Zunahme sexueller Aktivitäten. McKay arbeitete heraus, dass ein entscheidender Vorteil des EMG's ist, dass es von den Patientinnen zu Hause durchgeführt werden kann. Außerdem ist lediglich ein periodisches Follow-up in der Klinik erforderlich, um die Ansprechrate zu beobachten. Die Morbidität ist signifikant geringer, als man sie mit Operationen erwarten würde. Die Methode ist kostengünstig. Eine klinisch, nicht kontrollierte Studie von Bergeron et al. (Bergeron et al. 2002) erfolgte an 35 Patientinnen mit Vulvavestibulitis mit durchschnittlich 7 Sitzungen EMG und zeigte in 51,4% eine komplette bzw. deutliche Besserung. Bergeron zeigte, dass solche guten Ergebnisse erzielt werden können, wenn die Patientinnen v.a. in der ersten Phase geschult wurden, wie die Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur durchgeführt werden soll, wenn die typischen Vestibulitisschmerzen auftreten. In der nächsten Phase wurden die Patientinnen mit den Kegelübungen vertraut gemacht, um die Kontraktion und Relaxation der Beckenbodenmuskulatur zu erlernen. Damit wird wiederum untermauert, dass es von oberster Priorität ist, die Patientinnen mit ihrer Krankheit zu konfrontieren. Auch Glazer et al. konnten mit verschiedenen Untersuchungen eine gute Schmerzreduktion durch Biofeedback bestätigen. In einer Fallserie (Glazer et al. 1995) berichteten 83% von 33 Patientinnen mit VVS nach durchschnittlich 16 Wochen Therapie über eine subjektive Schmerzreduktion. Gemessen am GV konnten von 28 Patientinnen, welche vor der Therapie keinen GV mehr durchführen konnten, 22 diesen nach Therapie wieder durchführen. In einer weiteren retrospektiven Studie von Glazer (Glazer 2000) konnten 88,4% Patientinnen mit Vulvodynie über eine vollständige Schmerzfreiheit nach

Beendigung der Therapie berichten. Da alle Patientinnen 39,5 Monate nach Beendigung der Therapie noch schmerzfrei waren, könnte man auch von einer Langzeitwirkung ausgehen, welches jedoch in weiteren Studien bestätigt werden muss. In einem Fallbericht von Glazer et al. (Glazer et al. 2002) wurde bei einer Patientin mit VVS gezeigt, dass eine Anleitung zur Durchführung des EMG's via Internet über ca. 24 Wochen zu einer subjektiven Schmerzreduktion von 100% führte. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich die Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur um 61,3% erhöhte und die Instabilität des Muskels sich um 60% verringerte. Glazer konnte wiederum zeigen, dass eine intensive Betreuung und Motivation der Patienten unter der Therapie sehr wichtig für den Erfolg ist. In diesem Fallbericht wurde eine Patientin via Internet motiviert und angeleitet. Sie konnte dabei auch interaktiv mit dem behandelnden Arzt kommunizieren.

Insgesamt kann man sagen, dass das Biofeedback der von uns eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studie und in weiteren nicht kontrollierten Studien gute Erfolge zeigte. Ein sicherer Beweis für die Wirksamkeit kann aus der aktuellen Studienlage aber nicht abgeleitet werden. Die Biofeedbackmethode ist bei den Patientinnen beliebt (Smart und MacLean 2003). Vorteil für die Patientinnen sind die Durchführbarkeit zu Hause und die günstigen Kosten.

Weitere Studien müssen folgen, um gleiche Therapieschemata miteinander vergleichen zu können. Weiterhin sollten Studien durchgeführt werden, um auch Informationen über den Therapieerfolg einer Kombinationsbehandlung von Verhaltenstherapie mit weiteren konservativen oder operativen Therapieoptionen zu erhalten (wie zum Beispiel in der Studie von Weijmar Schultz (Weijmar Schultz et al. 1996)).

#### **5.2.1.2.2 Verhaltenstherapie**

Es existiert leider nur eine sehr geringe Anzahl an Studien zum Thema Verhaltenstherapie mit unterschiedlichen Ansätzen (Anzahl und Dauer der Sitzungen) und Kombination mit anderen Therapien. Dieses lässt eine Vergleichbarkeit nicht zu. Drei Studien wurden in unseren Review eingeschlossen (2xRCT, 1xCCT). Weijmar Schultz et al. (Weijmar Schultz et al. 1996) und Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) führten randomisierte Studien durch und fanden heraus, dass eine Verhaltenstherapie bei der Vulvavestibulitis eine erfolgreiche Therapie darstellt. Zusätzlich konnte Weijmar Schultz aufzeigen, dass die Unterschiede der Ergebnisse zwischen Kombination Perineoplastie + Verhaltenstherapie sowie Verhaltenstherapie allein gering waren. Die

Studien legen nahe, dass zunächst die Durchführung einer Verhaltenstherapie sinnvoll erscheint, welche ggf. mit anderen Therapieoptionen, wie hier z.B. mit chirurgischen kombiniert werden kann. Die Studie wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und einem Evidenzgrad 2b beurteilt. Damit handelt es sich um einen mittleren Empfehlungsgrad der Therapieoption. Bergeron zeigte nach Therapie und 6 Monaten Follow-up eine signifikante Schmerzreduktion. Das nur befriedigende Studiendesign lässt keine validierten Aussagen über die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie zu. Die Studie wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad von 2b eingestuft. Das lässt einen mittleren Empfehlungsgrad zu. Schover et al. (Schover et al. 1992) kombinierten chirurgische Intervention mit prä- und postoperativer psychologischer Betreuung mit besserem Erfolg im Vergleich zur operativen Therapie allein. Die Aussagen dieser Studie sind jedoch begrenzt, da das Bias-Risiko hoch war (C) und der Evidenzgrad mit 4 bewertet wurde. Daher ist der Empfehlungsgrad niedrig.

Aufgrund der geringen Anzahl an durchgeführten Studien mit einer Verhaltenstherapie fehlen unzulängliche Beweise der Wirksamkeit. Meist handelt es sich auch nur um Kasuistiken. Eine Verblindung oder ein Placebovergleich waren bzw. sind praktisch nicht durchführbar. Die in unseren Review eingeschlossenen Studien waren zum Teil von geringer Qualität. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Kombination aus Verhaltenstherapie und OP sinnvoll sein könnte. Vorteil bei der Verhaltenstherapie ist natürlich, dass sie nebenwirkungsarm ist und dass sie auf den Fokus Angst und Depression der Vulvodynie-Patientinnen zielt.

Aussagekräftige Ergebnisse können jedoch nur erzielt werden, wenn randomisiert, kontrollierte Studien folgen, welche gleiche Therapieschemata, gleichartige Sitzungen mit gleichen Therapielängen etc. miteinander vergleichen. Auch ist zu sagen, dass die bisherigen Empfehlungen darauf hinwiesen, die Verhaltenstherapie unterstützend bei der Vulvodynie einzusetzen. Bei allen 3 eingeschlossenen Studien litten die Patientinnen an einer Vulvavestibulitis. Es müssen also auch Studien folgen, welche Patientinnen mit Vulvodynie einschließen.

## **5.2.2 Chirurgische Medizin**

### **5.2.2.1 Operative Therapie**

Die chirurgische Intervention ist schweren, therapieresistenten Fällen vorbehalten, die auf keine konservative Therapie ansprechen (Bornstein et al. 1995). Die chirurgische Exzision von schmerzhaften Gewebe der Vulva ist die am meisten untersuchte Therapieoption für die Vulvodynie (Haefner 2000).



Zahlreiche Studien mit Vestibuloplastie, Vestibulectomie und Perineoplastie wurden durchgeführt, aber nur 5 Studien erfüllten die Einschlusskriterien für unseren systematischen Review (Bornstein et al. 1995, Bornstein und Abramovici 1997, Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Schover et al. 1992). Bei allen Studien insgesamt zum Thema chirurgische Intervention stellt die Variation der chirurgischen Techniken ein großes Problem dar. Es ist schwierig zu vergleichen, welche chirurgische Intervention die effektivste ist, da die chirurgischen Techniken stark variieren, d.h. immer unterschiedlich große Areale der Vulva entfernt werden. Auch unterschiedliche Terminologien oder Ausführbarkeit einer operativen Methode machen einen Vergleich fast unmöglich. Auch die Definition des Outcomes (Schmerzreduktion, Möglichkeit des GV's etc.) variiert in allen Studien. Weiterhin unterscheiden sich die Studien in der Patientenselektion und Schmerzmessung. Eine Kontrolle mit Placebo bzw. eine Verblindung sind aus rein praktischen und ethischen Gründen bei chirurgischen Interventionen nicht möglich.

Aufgrund der Datenlage kristallisierte sich keine „optimale“ operative Therapie heraus. In der Literatur besteht lediglich Einigkeit über die Ineffektivität der Vestibuloplastie (lokale Excision) (Bornstein et al. 1995, Mann et al. 1992), obwohl Schover einen Erfolg nach Vestibuloplastie von 47% zu verzeichnen hatte. Jedoch ist der Empfehlungsgrad dieser Studie aufgrund eines schlechten Studiendesigns gering. Die Studie von Bornstein konnte ebenfalls in unseren Review eingeschlossen werden und wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und einem Evidenzgrad 2b eingeschätzt. Das spricht für einen mittleren Empfehlungsgrad.

Im Vergleich von Perineoplastie und Vestibuloplastie gibt es verschiedene Meinungen. So gibt es Studien und Fallberichte, in denen mit der Perineoplastie größere Effekte erzielt wurden (Bornstein et al. 1995, Friedrich 1987, Woodruff et al. 1981, Bornstein und Kaufman 1989, Marinoff und Turner 1991, Westrom 1991) und Studien, in denen mit der Vestibuloplastie eine höhere Ansprechrate bezüglich der Beschwerden erzielt wurde (Pagano 1999). Man muss aber auch dazu sagen, dass sich der größere Teil der in der Literatur veröffentlichten Studien mit der Perineoplastie beschäftigt und damit folglich eine größere Datenlage für repräsentativere Aussagen zur Verfügung stehen. Diese Studien und Fallberichte zeigen, dass 60-90% der operierten Patientinnen von einer vollständigen Perineoplastie profitieren (Bornstein et al. 1995, Chaim et al. 1996, Woodruff et al. 1981, Bornstein und Kaufman 1989, Bornstein et al. 1999, McCormack und Spence 1999, Gaunt et al. 2003). Alle genannten Studien wurden an Patientinnen mit Vulvovesibulitis durchgeführt. Eine Alternative zur

Perineoplastie stellt die Vestibulektomie dar. Auch diese Methode zeigt erfolgsversprechende Ergebnisse (Lotery et al. 2004), wenn auch deutlich weniger untersucht als die Perineoplastie. Einige klinisch nicht kontrollierte Studien zeigten überwiegend positive Ergebnisse mit der Vestibulektomie (Goetsch 1996, Berville et al. 1997, Kehoe und Luesley 1999, Schneider et al. 2001, Bergeron et al. 1997b). Auch diese Studien wurden bei der Indikation Vulvavestibulitis durchgeführt. Eine Untersuchung wurde im direkten Vergleich zwischen Perineoplastie und Vestibulektomie durchgeführt, um herauszufinden, welches die effektivere operative Methode ist. Pagano (Pagano 1999) favorisierte die Vestibulektomie.

Bei Vergleichen der operativen Methoden mit konservativen Möglichkeiten, wie Interferon (Mann et al. 1992, Bornstein und Abramovici 1997), schnitt die Operation besser ab. Eine der beiden Studien wurde in unseren Review eingeschlossen und mit einem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 2b eingeschätzt. Damit liegt ein mittlerer Empfehlungsgrad vor. Ebenso der Vergleich von Vestibulektomie mit Verhaltenstherapie und EMG zeigte signifikant bessere Ergebnisse. Diese eingeschlossene Studie von Bergeron wurde mit einem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 2b eingeschätzt. Damit lag ein mittlerer Empfehlungsgrad vor. Bei Kombinationsbehandlungen mit einer Verhaltenstherapie (Weijmar Schultz et al. 1996, Schover et al. 1992) konnte der Erfolg der operativen Therapie verbessert werden. Beide Studien wurden in unser Review eingeschlossen. Die Studie von Weijmar Schultz hatte ein Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 2b und zeigt einen mittleren Empfehlungsgrad. Im Gegensatz dazu wurde die Studie von Schover mit einem Bias-Risiko „C“ und Evidenzgrad 4 eingestuft. Daher liegt nur ein niedriger Empfehlungsgrad vor. Eine weitere Kombinationsbehandlung der Vestibulektomie wurde nach erfolglosen Therapien (mit Amitriptylin, Gabapentin, Injektionen mit Bupivacain und Triamcinolon, bilateraler Pudendalnervenblock) mit der Kombinationstherapie Botox-Injektion durchgeführt (Gunter et al. 2004). Dieser einzelne Fallbericht zeigte einen guten Therapieerfolg (Gunter et al. 2004).

Hier wird deutlich, dass die operative Methode die am meisten untersuchte ist. Es besteht eine große Anzahl an publizierten Ergebnissen. Sowohl Perineoplastie als auch Vestibulektomie haben sich als wirksame Therapie etabliert. Auch kann die operative Therapie gut mit der Interferontherapie oder Verhaltenstherapie kombiniert werden. Die 5 in unseren Review eingeschlossenen Studien zeigen einen mittleren Empfehlungsgrad (Bornstein et al. 1995, Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001, Bornstein und Abramovici 1997) bzw. einen geringen (Schover et al. 1992).

In den USA ist die chirurgische Intervention trotz mangelnder Datenlage an gut strukturierten RCT's oder CCT's häufig mittel der Wahl. In Europa wird auf eine operative Methode zurückgegriffen, wenn jegliche konservative Therapie versagt hat. Nicht zuletzt ist darauf hinzuweisen, dass eine Reihe an Nachteilen und Nebenwirkungen mit dieser Methode verbunden sein kann. Nachteile der Operation sind, dass z.T. eine Vollnarkose durchgeführt werden muss, dass größere Risiken bestehen (Hämatom, Wundheilungsstörungen, Stenosen der Bartholinschen Drüsen (Marinoff und Turner 1991)) und dass die Liegezeiten in der Klinik die Kosten anheben. Nachteil der durchgeführten Studien ist aber, dass Nebenwirkungen selten erwähnt wurden. Weiterhin sind die Follow-up Untersuchungen bisher noch zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse über Rückfallraten zu zeigen. Auch sollte man sich bezüglich Terminologie und Begriffsdefinition einig werden, um gleiche chirurgische Methoden vergleichen zu können. Weitere Studien müssen folgen.

#### **5.2.2.2 Lasertherapie**

Zur Lasertherapie erfüllte keine Studie die Einschlusskriterien. Daher ist die Aussagekraft der publizierten Studien bzw. Fallberichte zu diesem Thema mit Vorsicht zu betrachten. In einer Reihe an klinisch nicht kontrollierten Studien oder Fallberichten konnten mittels CO<sub>2</sub>-Laservaporisation schmerzhaftes Areale entfernt werden (Baggish und Reid in prep., Davis 1989, Michlewitz et al. 1989, Shafi et al. 1990, Reid et al.). Reid et al. führten eine 2-Schritt-Studie durch, in welcher 175 Patientinnen mit vulvovaginalem Schmerz therapiert wurden (Reid et al. 1995). Im ersten Schritt mit selektiver Photokoagulation der subepithelialen Gefäße mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser und im zweiten Schritt erfolgte die mikrochirurgische Excision der schmerzvollen Bartholinschen Drüsen. Eine Komplettheilung trat bei immerhin 62% nach beiden therapeutischen Optionen auf. Man muss aber sagen, dass die Lasertherapie und v.a. mit dem blitzlampengepulsten Farbstofflaser mit relativ hohen Nebenwirkungen behaftet ist (geköbnerte exophytische Condylomata, akute bakterielle Infektionen, weitere Schmerzen bedingt durch die Lasertherapie).

Weitere randomisiert kontrollierte Studien müssen folgen.

### **5.2.3 Alternative Medizin**

Die Methoden zur alternativen Medizin, wie unter 1.3.4 Alternative Medizin beschrieben, beruhen lediglich auf klinischen Erfahrungen.

Es ist jedoch bekannt, dass zahlreiche Frauen vor oder während einer konservativen oder operativen Therapie alternative Heilmethoden anwenden (Trutnovsky et al. 2001).

#### **5.2.3.1 Oxalat-arme Diät**

Oxalat ist eine chemische Substanz, welche weitgehend in pflanzlicher Nahrung (z.B. Spinat, Rüben, Weizenkleie, Erdnüssen, Tee) vorkommt. Bei Erkrankungen, die mit einer Hyperoxalurie einhergehen (z.B. Nierensteine) kann es sich positiv auswirken, Nahrungsmittel und Getränke mit einem hohen Anteil an Oxalat zu meiden. Daher erschien es auch logisch, dass Frauen mit periodischer Hyperoxalurie und Vulvodynie eine oxalat-arme Diät einhalten. Für eine optimale Therapie ist es jedoch hilfreich, die Diät mit einer zusätzlichen Behandlung zu verbinden [Solomons, [www.vulvarpainfoundation.org](http://www.vulvarpainfoundation.org)].

Bezüglich einer oxalat-armen Diät bei Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen gibt es keine RCT und CCT, die die Wirksamkeit bestätigen können. Die Meinungen in der Literatur sind kontrovers. Solomons et al. (Solomons et al. 1991) konnten in einem Fallbericht über eine Patientin mit Vulvavestibulitis eine gute Wirkung bestätigen. Sie zeigten, dass eine oxalat-arme Diät in Kombination mit 200mg Kalzium und 950mg Zitrat einen positiven Effekt aufweist. Symptome, wie Brennen und stechender Schmerz wurden signifikant innerhalb von 3 Monaten reduziert und innerhalb eines Jahres vollständig geheilt. Nur in den USA ist eine oxalat-arme Diät mit Gabe von Calciumcitrat als alleinige Therapie bei der Vulvodynie anerkannt. Der wissenschaftliche Nachweis des Therapieerfolges bei der Vulvodynie steht jedoch noch aus (Mariani 2002).

#### **5.2.3.2 Akupunktur**

Danielsson et al. (Danielsson et al. 2001a) und Powell (Powell und Wojnarowska 1999) zeigten in klinisch nicht kontrollierten Studien die Effektivität von Akupunktur in 10 Sitzungen bzw. 5 Sitzungen. Die genaue Wirkung dieser Therapie bleibt jedoch unklar (Haefner et al. 2004). Vorteil ist die gute Verträglichkeit. Nach multiplen frustrierten Therapieversuchen bevorzugen Patientinnen diese alternative Therapiemöglichkeit.

### **5.2.3.3 Hypnosetherapie**

Nur ein Fallbericht zur Hypnosetherapie bei Vulvavestibulitis an einer Patientin existiert derzeit (Kandyba und Binik 2003). Da auch der Wirkmechanismus bisher unklar bleibt, sollten zunächst klinisch kontrollierte Studien durchgeführt werden, um valide Ergebnisse zu dieser Therapieoption zu erhalten.

## **5.3 Kritische Beurteilung der Stärken und Schwächen des Reviews**

### **5.3.1 Stärken und Schwächen der Suchstrategie**

Der vermutlich bedeutendste Einfluss geht vom Publikationsbias aus (Antes et al. 1999). Man geht davon aus, dass Studien mit einer signifikanten Überlegenheit einer Therapie schneller und bevorzugt veröffentlicht werden, als Studien, die keinen Wirksamkeitsnachweis erbringen. Um diesen Publikationsbias und folglich eine systematische Überschätzung von Therapieunterschieden der eingeschlossenen Studien zu minimieren, wurden zum einen unveröffentlichte Daten von gerade laufenden Studien herausgesucht. Dazu wurde das Register der Cochrane Skin group on On-going clinical trials und die Webseite der National Vulvodynia Assoziation durchsucht. Zum anderen wurden Experten von Fachgesellschaften befragt, um Daten von unveröffentlichten Studien zu finden. Somit konnte der Publikationsbias minimiert werden.

Die Sprache, in der eine Studie veröffentlicht wird, hat entscheidenden Einfluss auf die Berücksichtigung in Übersichtsarbeiten. Das bedeutet, dass nicht auf englisch publizierte Studien häufig keinen Eingang in Reviews finden und daher ein Sprachbias auftreten kann. Zudem werden Studien, welche signifikante Therapieunterschiede zeigen, häufiger in englischsprachigen Zeitschriften publiziert, als Studien ohne Unterschiede in Therapieeffekten. Auch dieses führt wiederum zu einer Überschätzung der Therapieeffekte (Egger et al. 1997). Für die Verfassung dieses systematischen Reviews erfolgte eine konsequente Suche auch nach nicht englischsprachigen Studien, um eine Verzerrung des Gesamtergebnats durch den Sprach-Bias zu vermeiden. Die von uns durchgearbeiteten Studien, welche in die nähere Auswahl kamen, waren alle englischsprachig. Unsere Suchstrategie zum Thema Management der Vulvodynie und ihrer Subtypen suchte zunächst eine Publikation in französischer Sprache heraus, der Rest war wie gesagt englischsprachig. Aber bereits nach Durcharbeiten des englisch verfassten Abstrakts wurde festgestellt, dass es sich in der französischen Arbeit von Berville um Veröffentlichung von 12 Kasuistiken handelte (Berville et al. 1997). Auch nach Durcharbeiten von noch

nicht veröffentlichten Daten (Register der Cochrane Skin group on On-going clinical trials, Webseite der National Vulvodynia Assoziation, Befragung von Experten) fanden sich keine Hinweise auf anderssprachige Veröffentlichungen. Der Sprachbias war damit eher gering ausgeprägt.

Auch systematische Verzerrungen durch den Retrievalbias (Begriff für das Problem der unvollständigen Identifizierung publizierter Studien in Datenbanken (Cooke 1996, Dickersin et al. 1994)) sollten minimiert werden. Die Suche von Artikeln erfolgte mittels PUBMED, CENTRAL, Register der Cochrane Skin group on On-going clinical trials und die Webseite der National Vulvodynia Assoziation. Die Suche allein über PUBMED wäre nicht umfassend genug gewesen, da aufgrund unzureichender Indexierung in elektronischen Datenbanken auch Studien, die in diesen Datenbanken enthalten sind, nicht sicher aufgefunden werden. Studien belegen, dass komplexe PUBMED (Medline)-Suchstrategien nur ca. 50% aller zu einer Frage interessierenden Arbeiten identifizieren (Dickersin et al. 1994). Auf der anderen Seite wurden mit unserer Suchstrategie in PUBMED, welche Reviews und Kasuistiken ausschließen sollte, insgesamt 14 Reviews und 2 Kasuistiken unter den 66 Arbeiten herausgesucht. Ebenso wurden durch die Suchstrategie noch unter den letzten 36 Abstrakts Studien vorgefunden, welche nicht zum Thema Management der Vulvodynie und ihrer Subtypen veröffentlicht wurden. Dieser Fehler kann verschiedene Ursachen haben. Entweder war die Suchstrategie nicht sensitiv genug, oder beim Durcharbeiten von Abstrakts wurde unkorrekt gearbeitet, oder aber diese Fehler kamen durch die mangelnde Indexierung der elektronischen Datenbank zustande. Zusätzlich zu PUBMED wurde u.a. das von der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellte Cochrane Controlled Trials Register durchsucht. Somit konnten Studien erfasst werden, welche im internationalen Handsearching Prozess von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden. Somit konnte auch eine Studie von Giesecke et al. (Giesecke et al. 2004) auffindig gemacht werden, welche mittels unserer Suchstrategie in PubMed nicht identifiziert werden konnte.

Die Entscheidung, ob eine Studie eingeschlossen wurde oder nicht, wurde von unabhängigen Untersuchern (CG, AB) anhand von Abstrakts oder vollständigen Publikationen entschieden. Die Einschlusskriterien wurden konsequent angewendet. Dadurch, dass 2 unabhängige Untersucher die Entscheidung über den Einschluss der Studien trafen, konnte der Zitierbias minimiert werden. Ganz auszuschließen ist er

sicher nicht, da eine subjektive Komponente der Auswahl nicht ausgeschaltet werden kann.

Durch unsere Suchstrategie wurden 9 Arbeiten herausgefunden, welche unsere Einschlusskriterien erfüllten.

### **5.3.2 Interne Validität**

Um die Qualität von Messungen zu beurteilen, spielen o.g. Validität und Reliabilität (Reproduzierbarkeit) eine wichtige Rolle. Validität ist ein Gütekriterium, das beschreibt, wie geeignet ein Verfahren zur Abbildung des zu messenden Sachverhaltes ist. Die Reliabilität wiederum ist ein Gütekriterium, das beschreibt, mit welcher Sicherheit eine Messung bei Wiederholung zu identischen Ergebnissen führt. Sowohl die Validität als auch Reliabilität sind in allen 9 eingeschlossenen Studien ein großes Problem und können nur mit mangelhaft eingeschätzt werden.

Die interne Validität der eingeschlossenen Studien wurde durch verschiedene Fehler negativ beeinflusst:

- Selection Bias

Die Randomisierung erfolgte wie unter 4.3.1 Studiendesign und Randomisierung beschrieben. Der Selection Bias tritt dann auf, wenn die Aufteilung in die Studie- bzw. Kontrollgruppen nicht rein zufällig erfolgte, sondern durch relevante Eigenschaften der Teilnehmer beeinflusst wird. Letztendlich entstehen bereits zu Studienbeginn systematische Unterschiede zwischen den Gruppen, die miteinander verglichen werden sollen, was zur Beeinflussung des Outcomes führen kann.

In den eingeschlossenen Studien, in welchen eine Randomisierung durchgeführt wurde, ist der Selection Bias gering (Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 1995, Bornstein et al. 2000, Nyirjesy et al. 2001, Bergeron et al. 2001).

In 2 der CCT erfolgte eine offene Zuteilung in die entsprechenden Gruppen, d.h. die Patientinnen konnten sich ihre Therapien selbst aussuchen (Larsen et al. 1993, Schover et al. 1992). In diesen Fällen ist der Selections Bias sehr hoch, welches zu einer Auswahl-Verzerrung führen kann. Bei 2 Studien (1 RCT, 1 CCT) erfolgten keine Angaben über die Randomisierung, weshalb der Selection Bias mit hoch eingeordnet wurde.

- Performance Bias

Ein Performance Bias kommt zustande, wenn gewisse Patientinnen im Rahmen einer Studie eine bessere medizinische Versorgung erhalten (bewusst oder unbewusst) und engermaschiger überwacht werden, infolge fehlender Verblindung. Folglich kommt es zur Verzerrung der Responsraten. Die Verblindung stellt einen wichtigen Parameter dar.

Bei therapeutischen Optionen für die Vulvodynie und ihre Subtypen wäre eine Verblindung gerade bei konservativen Methoden möglich. In den eingeschlossenen Studien wurde eine Verblindung nur von Nyirjesy (Nyirjesy et al. 2001) in doppelblinder Form durchgeführt. Dabei kam eine topisch zu applizierende Salbe zum Einsatz, welche eine Verblindung und einen Placebovergleich praktisch einfacher machten. In einer weiteren eingeschlossenen Studie sollte orales Fluconazol gegen Placebo verglichen werden. In der Studie von Bornstein (Bornstein et al. 2000), in welcher die Wirkung von oralem Fluconazol untersucht wurde, ließ das Internationale Review Board keinen reinen Placeboarm zu. Alternativ wurde auf eine Vergleichsgruppe, welche mit oxalat-armer Diät behandelt wurde, als quasi Placebogruppe definiert. Daran sieht man, dass es zum Teil nicht nur praktisch schwierig ist, eine Verblindung und einen Placebovergleich durchzuführen, sondern dass es häufig aus ethischen Gründen nicht vertreten wird. Die eingeschlossenen operativen Methoden ließen eine Verblindung aus rein praktischen Gründen nicht zu.

Es mussten in Zuarbeit zu diesem Review eine große Anzahl an Studien ausgeschlossen werden, da sie entweder keine Therapie- oder aber auch Placebovergleichsgruppen hatten oder nur Fallberichte waren (siehe **Tabelle 11**).

Lediglich 2 Studien von Nyirjesy und Bornstein (Nyirjesy et al. 2001, Bornstein et al. 2000) haben einen niedrigen Performance Bias, die restlichen 7 Studien haben einen hohen. Aufgrund dieser Zahlen wird deutlich, dass weitere v.a. auch verblindete und/oder placebokontrollierte Studien folgen müssen, um valide Ergebnisse zu erhalten.

- Attrition Bias

Attrition Bias entsteht durch Nichteinhalten des Protokolls und vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie. Es kann sein, dass eine Gruppe sich weniger als die andere an das Protokoll hält oder dass ihre Teilnehmer vermehrt aus der Studie ausscheiden.

Einen Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen kam in keiner der eingeschlossenen Studien vor. Damit ist der Attrition Bias diesbezüglich in den Studien gering, da in keiner Gruppe die Studienmedikation, z.B. wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurde.



In 3 der eingeschlossenen Studien gab es jedoch eine Drop-out-Rate (siehe 4.3.8 Nebenwirkungen/ Drop-out-Rate). Bergeron et al. (Bergeron et al. 2001) hatte eine relativ hohe Drop-out-Rate. Von 87 eingeschlossenen Patientinnen haben 78 die Studie beendet. Die 9 Patientinnen beendeten die Studie noch vor Therapiebeginn. Diese Daten gingen nicht mit in die Auswertung ein. Zum Zeitpunkt des Follow-up's gab es insgesamt 5 weitere Drop-outs, von denen die Daten erfasst wurden. Neben einer Reihe an statistischen Analysen wurde das Konzept der Intention-to-treat-Analyse eingesetzt. Dadurch wurde der Bias wiederum reduziert. In der Studie von Nyirjesy (Nyirjesy et al. 2001) wurden 34 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, 8 davon beendeten vorzeitig die Studie. Der Attrition Bias wurde dadurch erhöht, da alle Studienteilnehmerinnen, welche die Studie vorzeitig beendet hatten, nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen wurden. Schover et al. (Schover et al. 1992) haben 45 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Von 43 Patientinnen (96%) standen Ergebnisse für die statistische Berechnung zur Verfügung. Eine Angabe zu den 2 fehlenden Ergebnissen gab es nicht.

- Detection Bias

Von entscheidender Bedeutung für die Aussagekraft einer Studie ist die richtige Wahl der Zielgröße, mit der man die Effekte einer Therapie misst. In unseren Studien war die Zielgröße die Schmerzmessung. Möglichkeiten, um Schmerz bzw. Berührungsempfindlichkeit zu quantifizieren, sind subjektive Methoden, wie Schmerzskaalen und der Q-Tip-Test sowie eine objektivere Methode, zu welcher die Anwendung des Algesiometers zählt.

In den eingeschlossenen Studien stellt die objektive Beurteilung der Qualität einer Therapieoption ein großes Problem dar. Der Detection Bias kann entstehen, wenn das Studienpersonal nicht verblindet ist und das Bewerten des Outcomes von der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wird. Die Gefahr für einen Detection Bias besteht vor allem dann, wenn das Bewerten des Outcomes einen gewissen Ermessensspielraum zulässt und/oder von der Interaktion zwischen Proband und Untersucher abhängt. Das bedeutet, dass der Detection Bias in allen eingeschlossenen Studien sehr hoch war. Denn die Zielparameter, wie Schmerz oder zum Beispiel auch Zufriedenheit mit der Therapie wurden nur subjektiv erhoben. Dabei wurden als Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien der Vulvodynie und ihrer Subtypen der Schmerz bzw. seltener die Berührungsempfindlichkeit herangezogen.

Schmerzskalen bzw. Skalen zur Beurteilung der Dyspareunie, welche meist von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz) reichen, sind eindeutig subjektiver Natur. Solche Skalen sind eine nützliche Methode zum Feststellen von allmählichen Veränderungen der Symptome. Ein Vorteil dieser Skalen ist jedoch, dass die Patientinnen in den Therapieverlauf und somit in die Beurteilung des Therapieerfolges mit einbezogen werden (Secor und Fertitta 1992). Schmerzskalen bzw. häufiger eine subjektive Einschätzung der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik erfolgte in allen 9 Studien.

Der Q-Tip-Test, bei dem der Untersucher den Scheideneingang mit einem angefeuchteten Stiltupfer vorsichtig abtastet und auf eine umschriebene Schmerzhaftigkeit hin untersucht, ist mit verschiedenen Problemen behaftet. Zum einen ist er von den subjektiven Aussagen der Patientinnen abhängig und zum anderen ist er vom Untersucher abhängig. Unterschiedliche Untersucher wenden einen unterschiedlich starken Druck an und genauso schwierig ist es, dass der Untersucher immer den selben Druck anwendet (Goetsch 1991). Der Q-Tip-Test wurde in unseren Studien nur einmal von Bornstein zur Diagnosestellung eingesetzt (Bornstein et al. 2000) und einmal von Bergeron zur Einschätzung der Schmerzempfindung als Therapiekontrolle angewendet (Bergeron et al. 2001). In den weiteren Studien wurde darüber nicht berichtet.

Um die Probleme der subjektiven Methoden abzufangen, wurde das Vulvar-Algesiometer von Curnow et al. 1996 entwickelt (Curnow et al. 1996). Das Prinzip erinnert an das des Biofeedbacks. Patientinnen mit Vulvavestibulitis haben eine geringere Schmerzschwelle (Giesecke et al. 2004, Lowenstein et al. 2004, Granot et al. 2002) und damit geringere Messwerte als Kontrollpersonen. Morrison et al. (Morrison et al. 1996) konnten verbesserte Messwerte mit dem Algesiometer nach Therapie mit Ketokonazol nachweisen, ohne es jedoch mit den subjektiven Empfindungen der Patientinnen zu vergleichen. Eva et al. (Eva et al. 1999) hingegen zeigten eine Korrelation zwischen Vulvar-Algesiometer-Meßwerten und den subjektiven Angaben der Patientinnen. Nach der Therapie mit topisch appliziertem Trimovate® wurden signifikant höhere Messwerte mit dem Algesiometer im Vergleich zu vor der Therapie festgestellt. Diese signifikanten Unterschiede gingen mit subjektiven Aussagen der Patientinnen über eine Verbesserung der Symptomatik konform. Somit war erstmalig eine Methode zur Quantifizierung der Empfindlichkeit am Scheideneingang beim Vulvavestibulitis Syndrom verfügbar. Giesecke et al. (Giesecke et al. 2004) veröffentlichten 2004 eine Arbeit mit einem neuen Gerät zur Messung der Schmerzschwelle bei Patientinnen Vulvodynie. Mittels Vulvodolorimeter konnte

gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Vulvodynie eine signifikant erniedrigte Schmerzschwelle im Vergleich zu Kontrollen vorliegt

### 5.3.3 Externe Validität

Die externe Validität ist umso größer, je repräsentativer die Stichprobe ist.

Eine detaillierte Beschreibung der Merkmale der Stichprobe (Alter, Anzahl, Dauer der Erkrankung, bisherige Therapien) einschließlich der Einschlusskriterien für die Studienteilnahme wurde in allen Studien angegeben (siehe **Tabelle 10**). Diese Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien wurden in allen Studien so gewählt, um eine homogene und repräsentative Stichprobe für die Erkrankung Vulvodynie und ihre Subtypen zu bewirken und somit eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und jeweiligen Studienarme zu schaffen.

- Patienten (Alter, Stichprobenzahl)

Ein Kriterium für die Charakterisierung einer Stichprobe ist das Alter. Als charakteristisches Alter für Patientinnen mit Vulvodynie und ihren Subtypen wird ein Durchschnittsalter angegeben, welches dem Fortpflanzungsalter entspricht. Die Altersangaben variieren etwas von Studie zu Studie. Dalton berichtet über ein Alter von durchschnittlich 36,6 Jahren (Dalton et al. 2002), Bergeron et al. beschreiben ein Alter zwischen 20 und 30 Jahren (Bergeron et al. 1997a). Sjöberg et al. fanden in einer epidemiologische Fall-Kontroll-Studie ein Durchschnittsalter von 22,35 Jahren an (Sjöberg und Lundqvist 1997). Friedrich berichtete, dass 65% aller Vulvodynie-Patientinnen zwischen 20 und 40 Jahre alt sind. In Studien von Peckham et al. (Peckham et al. 1986) lag das Alter zwischen 14-67 (Durchschnitt 25J.), von McCormack (McCormack 1990) zwischen 15-35 (Durchschnitt 26J.) und von Goetsch (Goetsch 1991) zwischen 11-48 (Durchschnitt 21J.). Patientinnen, welche die Columbia Presbyterian Medical Center Cutaneous-vulvar Clinic konsultierten, hatten ein Alter von 18-35 (Heller et al. 1997).

Dieser Altersschnitt entspricht dem epidemiologischen Erkrankungsalter der Vulvodynie. Durch das Kriterium Alter sollte eine Studienpopulation geschaffen werden, welche dem Altersschnitt der Vulvodynie entsprach. Das Durchschnittsalter aller Frauen der eingeschlossenen Studien betrug ca. 27,2 Jahre. Die jüngste Teilnehmerin war 18 und die älteste 70 Jahre. In einem Fall wurde keine Angabe über das Alter gemacht (Nyirjesy et al. 2001). Damit entsprach aber das Alter sehr gut der Zielpopulation. In den Studien nicht analysiert, ob eine bestimmte Therapieoption bei jüngeren oder älteren Patientinnen besonders gut anspricht.

Die Festlegung der richtigen Fallzahl in einer kontrollierten klinischen Studie gehört zu den wichtigen Punkten im Rahmen der Studienplanung. Ist der Stichprobenumfang zu klein, so besteht ein erhebliches Risiko, dass ein wirklich bestehender Unterschied durch die Studie nicht entdeckt wird. Man sagt, die Studie hat keine „Power“. Die Bestimmung des Stichprobenumfanges ist nie allein ein rein statistisches Problem, sondern immer auch eine klinische und organisatorische Frage. Sie hängt vom erwarteten oder nachzuweisenden Unterschied zwischen den Gruppen sowie von der gewünschten Sicherheit (Fehler) der Aussage ab.

Die Stichprobengrößen von allen eingeschlossenen Studien waren insgesamt zu klein und schwankten zwischen  $n=7$  bis maximal 78. Dabei muss man sagen, dass diese genannten Zahlen noch in 2 bzw. 3 unterschiedliche Arme aufgeteilt wurden. Die Aussagen sind daher in allen Studien nicht valide und treffsicher.

- Diagnosestellung

Eine sichere Diagnosestellung ist ein weiteres Kriterium der externen Validität. Alle Patientinnen unserer eingeschlossenen Studien litten an chronischen brennenden Vulvaschmerzen und klagten über Berührungsempfindlichkeit am Scheideneingang. Die genau definierten Friedrich-Kriterien wurden von Bornstein et al. in insgesamt 3 unserer ausgewählten Arbeiten zur Diagnosestellung und als Einschlusskriterium verwendet (Bornstein und Abramovici 1997, Bornstein et al. 2000, Bornstein et al. 1995). Zwei der Friedrich-Kriterien sind relativ sicher zu beurteilen, brennende Vulvaschmerzen und Berührungsempfindlichkeit. Das dritte Kriterium, der Nachweis des Erythems am Introitus vulvae, ist schwierig, da die Ausprägungen der Rötung unterschiedlich sind (Bergeron et al. 1997a). In den restlichen eingeschlossenen Studien erfolgte in abgewandelter Form die Diagnosestellung mit den Friedrich-Kriterien. Es wurden ebenso Berührungsempfindlichkeit des Scheideneinganges, Nachweis eines Erythems v.a. an der hinteren Kommissur mit herangezogen.

- Therapieoptionen

Die Studieninterventionen der therapeutischen Möglichkeiten, wie Operation, Interferon- Injektionen, Verhaltenstherapie, Biofeedback sowie orale und lokale Medikamente, wurden jeweils umfassend und gut verständlich beschrieben. Ein Nachteil war jedoch, dass sich die Methoden qualitativ und quantitativ, was z.B. Dosierungen und Applikationsart betrafen, unterschieden. Diese Heterogenität machte den Vergleich von Studien nach der Wirksamkeit schwierig. In nur 2 der ausgewählten

Studien erfolgte ein Placebovergleich (Nyirjesy et al. 2001, Bornstein et al. 2000). In weiteren Studien wurden verschiedenste Therapieoptionen miteinander verglichen (siehe **Tabelle 16**). Die Streuung ist aber zu groß und damit eine Zusammenfassung von Ergebnissen gleicher bzw. vergleichbarer Studien, um valide Ergebnisse zu schaffen nicht möglich.

	Vergleiche		
Weijmar Schultz 1996 (Weijmar Schultz et al. 1996)	OP	vs.	Verhaltenstherapie
Bornstein 1997 (Bornstein und Abramovici 1997)	Perineoplastie	vs.	Perineoplastie + Interferon
Bergeron 2001 (Bergeron et al. 2001)	Verhaltenstherapie	vs.	EMG vs. Vestibulektomie
Bornstein 1995 (Bornstein et al. 1995)	Vestibulektomie	vs.	Perineoplastie
Nyirjesy 2001 (Nyirjesy et al. 2001)	Cromoglycin Creme	vs.	Placebo
Bornstein 2000 (Bornstein et al. 2000)	Fluconazol	vs.	Placebo
Larsen 1993 (Larsen et al. 1993)	Interferon intraläsional	vs.	Subcutan
Bornstein 1993 (Bornstein et al. 1993)	Interferon in unterschiedlichen Dosierungen		
Schover 1992 (Schover et al. 1992)	Vestibuloplastie	vs.	Vestibuloplastie + prä- u. post-operative Sexualtherapie

Tabelle 16: Therapievergleiche

Bei weiteren Studien sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass genau auf die Definition der Vulvodynie und ihre Subtypen geachtet werden sollte, wie unter Diagnosestellung beschrieben. Häufig wurden die Einschlusskriterien für die Vulvavestibulitis genau definiert, aber es mangelt an gut definierten Ausschlusskriterien für die anderen Subtypen. Das wiederum führt zu einer verminderten Spezifität der Studienergebnisse. Wichtig ist auch, die Therapien so auszuwählen, dass sie zum entsprechenden Subtyp passen. So führten Bornstein et al. (Bornstein et al. 2000) Untersuchungen an Patientinnen mit Vulvavestibulitis durch und therapierten sie mit Fluconazol. Gegebenenfalls wären bessere Ergebnisse zu erwarten, wenn man das Medikament an Patientinnen mit zyklischer Vulvitis getestet hätte, da dieser Subtyp eher mit einer Kandida-Infektion einhergeht.

- **Responsrate**

Die Responsrate wurde in allen 9 Studien detailliert angegeben und subjektiv durchgeführt. Die Einschätzung der subjektiven Beurteilung erfolgte unter 5.3.2 Interne Validität (Detection Bias). Zu den Ergebnissen kann man zusammenfassend sagend, dass nur z.t. deutliche Verbesserungen im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt werden konnten. So zeigte Bornstein nach Perineoplastie 82% eine Komplettheilung. Im Vergleichsarm mit Vestibuloplastie kam es bei keiner Patientin zur Verbesserung (Bornstein et al. 1995). Die Perineoplastie kombiniert mit INF-  $\alpha$  zeigte in 70% eine Komplettheilung und mit Perineoplastie allein auch in 67% (Bornstein und Abramovici

1997). Bergeron konnte eine Verbesserung der Symptomatik nach einer weiteren operativen Therapie, der Vestibulektomie nachweisen (Bergeron et al. 2001). Die guten Ergebnisse von Perineoplastie konnten kombiniert mit einer Sexualtherapie noch bessere Ergebnisse zeigen. Weijmar Schultz zeigten eine Komplettremission bei 57% mit Verhaltenstherapie und Perineoplastie im Vergleich zu 43%, welche sich nur einer Verhaltenstherapie unterzogen (Weijmar Schultz et al. 1996). Schover zeigte im Gegensatz zu Bornstein (Bornstein et al. 1995) nach Vestibulektomie eine deutliche Besserung bei 47%. Das Ergebnis konnte mit zusätzlicher prä- und postoperativer Sexualtherapie noch verbessert werden (55% deutliche Besserung) (Schover et al. 1992). Bergeron zeigte, dass auch unter einer Verhaltenstherapie allein eine geringe Verbesserung der subjektiven Symptome auftreten kann (Bergeron et al. 2001). Diese wenigen Ergebnisse zeigen bereits eine weite Streubreite. Dennoch zeigt sich eine Tendenz, dass die Perineoplastie eine erfolgreiche Therapie der Vulvavestibulitis ist. Kontroverse Ergebnisse liegen bezüglich Vestibuloplastie vor. In beiden Fällen scheint die operative Therapie von einer Kombinationsbehandlung mit Verhaltenstherapie zu profitieren.

Nyirjesy und Bornstein konnten mit 2 konservativen Therapieoptionen (Cromoglycin-Creme bzw. oral Fluconazol) im Vergleich zum Placebo keinen Benefit nachweisen (Nyirjesy et al. 2001, Bornstein et al. 2000).

Auch eine Therapie mit INF-  $\alpha$  konnte gute Ergebnisse zeigen. Larsen zeigte eine Komplettremission nach intraläsionaler Verabreichung bei 70%. Die Vergleichsgruppe mit subkutaner Applikation zeigte nur in 16% eine Komplettremission (Larsen et al. 1993). Bornstein zeigte mit INF- $\beta$  mit einer höheren Dosierung eine höhere Komplettheilungsrate (100% vs. 50%) (Bornstein et al. 1993). Diese wenigen Ergebnisse geben eine weitere Tendenz, dass INF-  $\alpha$  die zu bevorzugende Therapie im Vergleich zu INF- $\beta$  sein sollte. Auch zeigt eine intraläsionale Applikation bessere Ergebnisse als eine subkutane Applikation.

Bergeron zeigte auch befriedigende Ergebnisse nach Biofeedbacktherapie (Bergeron et al. 2001).

Zusammenfassend muss man sagen, dass die Studienqualität der eingeschlossenen Studien als mittel- bis geringgradig eingestuft werden musste und daher für alle Therapieoptionen weitere klinisch kontrollierte Studien, wenn möglich im Placebovergleich folgen müssen.

- Follow-up

Ein Follow-up wird durchgeführt, um Langzeitdaten über Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Therapieoption zu erhalten. Eine Qualitätskontrolle des Studienverlaufes und der Ergebnisse wurden routinemäßig engmaschig in klinischen Follow-up-Untersuchungen durchgeführt. Man muss auch sagen, dass die Beobachtungszeiträume (bei allen 9 Monaten durchschnittlich 10 Monate) eindeutig zu kurz sind, um sichere Aussagen über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Therapiemethoden zu machen.

Die Dauer der Follow-up Untersuchungen variierte von 3 (Bornstein et al. 2000, Larsen et al.) bis 36 Monate (Weijmar Schultz et al. 1996). In einem Fall wurde keine Angabe über die Dauer der Follow-up-Untersuchungen gemacht (Nyirjesy et al. 2001). Eine angemessene Follow-up-Dauer lag bei 2 Studien teilweise vor. Bornstein et al. (Bornstein und Abramovici 1997) untersuchte die Patientinnen bis zu 12 Monaten, Weijmar Schultz (Weijmar Schultz et al. 1996) bis zu drei Jahren. In zwei weiteren Studien (Bornstein et al. 1993, Schover et al. 1992) variierte das Follow-up innerhalb der Studienarme stark, so dass nur teilweise eine ausreichende Nachbeobachtung stattfand. Bornstein et al. untersuchten 6-18 Monate (Ø12 Monate) und Schover et al. 1-24 Monate (Ø8 Monate).

Die Dauer der Follow-up Untersuchungen in den restlichen Studien (Bergeron et al. 2001, Bornstein et al. 2000, Larsen et al. 1993, Bornstein et al. 1995) war für die untersuchten chronischen Krankheitsbilder in der Mehrzahl der Studien zu kurz. Die externe Validität wurde in diesen Studien durch die Dauer der Follow-up Untersuchungen negativ beeinflusst.

## **6. Schlussfolgerungen**

Eine evidenzbasierte Leitlinie zur kausalen oder symptomatischen Therapie der Vulvodynie und ihrer Subtypen existiert bislang nicht. Vor diesem Hintergrund wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, in der 9 RCT's bzw. CCT's die Einschlusskriterien erfüllten. Da aber insgesamt alle publizierten Daten zu diesem Thema von nur minderer Qualität waren und auch unsere in das Review eingeschlossenen Studien ein hohes Bias-Risiko mit mittlerem bis geringem Empfehlungsgrad aufwiesen, ließ sich unser Ziel nur unzureichend erfüllen.

## 6.1 Empfehlungen für die Praxis

Die Empfehlungen für die Praxis setzen sich letztendlich aus den eingeschlossenen 9 Studien und den bisher bestehenden klinischen Erfahrungen aus nicht kontrollierten Studien oder Fallserien zusammen.

Bei starkem Leidensdruck sollte zunächst mit einer konservativen Therapie, speziell mit lokal applizierten Externa begonnen werden. Für die in der Praxis als first-line Therapie empfohlene Lokalbehandlung mit topischen Lokalanästhetika, wie z.B. lidocain-haltige Salben liegen keine RCT oder CCT zum Wirksamkeitsnachweis vor. Ein weiteres Lokaltherapeutikum Cromoglycin brachte im Vergleich zu Placebo bei der Vulvavestibulitis in einer RCT keinen signifikanten Unterschied (Nyirjesy et al. 2001). Reicht die o.g. Therapie mit topischen Externa nicht aus, sollte auf eine orale Medikation übergegangen werden. Speziell bei der Vulvodynie haben sich in der Praxis besonders Amitriptylin, Nortriptylin oder Gabapentin als geeignet erwiesen. Aber Wirksamkeitsnachweise für trizyklische Antidepressiva oder Antikonvulsiva liegen in RCT's oder CCT's nicht vor. Eine weitere Möglichkeit der oralen Medikation wären Antimykotika. Jedoch zeigte sich in einer RCT kein besseres Ergebnis mit Fluconazol im Vergleich zur oxalat-armen Diät bei Patientinnen mit Vulvavestibulitis (Bornstein et al. 2000). Es bleibt zu klären, ob Fluconazol bei Patienten mit zyklischer Vulvovaginitis besser wirkt. Bisher konnte nur in klinisch nicht kontrollierten Studien und Fallserien eine Besserung der Symptomatik bei Patientinnen mit zyklischer Vulvovaginitis gezeigt werden.

Bei der Vulvavestibulitis scheinen Injektionen mit INF gut wirksam zu sein. In einer CCT zeigte sich, dass eine intraläsionale Applikation von INF- $\alpha$  besser als eine subkutane ist (Larsen et al. 1993). Die Kombination von INF- $\alpha$  und Perineoplastie war in einer RCT erfolgreicher als die Perineoplastie allein, wenn auch nicht signifikant (Bornstein und Abramovici 1997). Es gibt eine Reihe klinisch nicht kontrollierter Studien und Fallberichte, die diese Ergebnisse unterstützen. Eine weitere Tendenz klinisch nicht kontrollierter Studien oder Fallberichte zeigt, dass die Wirksamkeit von INF noch besser bei HPV positivem Befund sein kann. INF- $\beta$  ist bisher gering untersucht. Eine CCT zeigte eine dosisabhängige Wirkung (Bornstein et al. 1993). Nachteil von INF insgesamt ist das hohe Nebenwirkungsprofil, wie grippe-ähnliche Symptome. Eine weitere Möglichkeit der Injektionen, welche nur in Fallberichten beschrieben wurde, stellt Methylprednisolon bzw. Betamethason und Lidocain intraläsional dar.

Das EMG wurde in klinisch nicht kontrollierten Studien und Fallserien vorwiegend für den lokalisierten und generalisierten Vulvaschmerz mit guten Ergebnissen eingesetzt.



Im Gegensatz zu dieser Indikation wurde das EMG in einer RCT mit befriedigender Wirksamkeit beim Subtyp Vulvavestibulitis eingesetzt (Bergeron et al. 2001).

Eine weitere konservative Therapiemöglichkeit ist die Verhaltenstherapie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass zunächst die Durchführung der Verhaltenstherapie sinnvoll erscheint. Diese Aussagen wurden durch 2 RCT's unterstützt (Weijmar Schultz et al. 1996, Bergeron et al. 2001). Aber auch Kombinationsbehandlungen von Verhaltenstherapie mit z.B. operativen Maßnahmen in RCT's bzw. CCT's führten zu einer Verbesserung des Therapieerfolges (Weijmar Schultz et al. 1996, Schover et al. 1992).

Bei Nichtansprechen der konservativen Therapie werden operative Maßnahmen empfohlen. Dabei haben sich Perineoplastie, Vestibulectomie und weniger Vestibuloplastie v.a. beim Subtyp Vulvavestibulitis bewährt. Dabei schien die Perineoplastie in einer RCT erfolgreicher als die Vestibuloplastie (Bornstein et al. 1995) zu sein. Die operativen Maßnahmen schnitten im Vergleich zu konservativen Therapieoptionen oder auch im Vergleich zu Kombinationen mit diesen besser ab, auch wenn nicht außer Acht gelassen werden darf, dass es häufiger zu Nebenwirkungen, wie Blutungen oder Infektionen kommen kann. So schien in einer RCT die Vestibulectomie signifikant erfolgreicher als Verhaltenstherapie oder EMG zu sein (Bergeron et al. 2001). Eine Kombination der subtotalen Perineoplastie mit INF zeigte keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur vollständigen Perineoplastie allein (Bornstein und Abramovici 1997).

Zur Lasertherapie und alternativen Medizin existieren keine randomisiert kontrollierten Studien. Die Aussagen von klinisch nicht kontrollierten Studien oder Fallberichten über eine gute Wirksamkeit der Lasertherapie und die unterstützende Wirkung der alternativen Medizin sollten kritisch betrachtet werden.

## **6.2 Schlussfolgerungen für die Forschung**

Die bisher vorliegenden Ergebnisse v.a. aus Fallberichten, klinisch nicht kontrollierten Studien und seltener aus RCT und CCT müssen unbedingt in kontrollierten Studien bestätigt werden.

Zunächst müssen weiterführende Studien über die Kausalität der Vulvodynie folgen. In diesem Zusammenhang bleibt zu klären, welche Therapieoption bei welchem Subtyp der Vulvodynie am wirksamsten ist. Voraussetzung für eine sichere Diagnosestellung und zielgerichtete Auswahl der entsprechenden Therapieoption ist eine klare Terminologie und Klassifikation der Vulvodynie. Die derzeit bestehende Klassifikation der ISSVD aus dem Jahr 2003 muss weiterhin konkretisiert und

verfeinert werden. Weiterhin muss es neben einer quantitativen Steigerung von RCT's oder CCT's auch zu einer qualitativen Steigerung kommen. Weitere Studien sollten placebo-kontrolliert sein und wenn möglich verblindet. Die Stichproben müssen größer sein und die Beobachtungszeiträume ausreichend, um umfassende und längerfristige Informationen über Wirkung und Sicherheit der Behandlungsmöglichkeiten zu erhalten. Auch sollten die bisher üblicher weise eingesetzten subjektiven Schmerzskalen zur Einschätzung der Schmerzintensität und Erfolgskontrolle einer Therapieoption durch objektive Methoden ersetzt werden. Dabei sollten neben dem Algesiometer praktische und sichere objektive Meßmethoden entwickelt werden.

## 7. Literatur

- Antes G, Bassler D, Galandi D. 1999. Systematische Übersichtsarbeiten. Deutsches Ärzteblatt, 10:A616- AA622.
- Ashman RB, Ott AK. 1989. Autoimmunity as a factor in recurrent vaginal candidosis and the minor vestibular gland syndrome. J Reprod Med, 4:264-266.
- Baggish MS, Miklos JR. 1995. Vulvar pain syndrome: a review. Obstet Gynecol Surv, 50 (8):618-627.
- Baggish MS, Sze EH, Johnson R. 1997. Urinary oxalate excretion and its role in vulvar pain syndrome. Am J Obstet Gynecol, 177 (3):507-511.
- Barbero M, Micheletti L, Valentino MC, Preti M, Nicolaci P, Ghiringhello B, Borgno G. 1994. Membranous hypertrophy of the posterior fourchette as a cause of dyspareunia and vulvodynia. J Reprod Med, 39 (12):949-952.
- Bates CM, Timmins DJ. 2002. Vulvodynia--new and more effective approaches to therapy. Int J STD AIDS, 13 (3):210-212.
- Bazin S, Bouchard C, Brisson J, Morin C, Meisels A, Fortier M. 1994. Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study. Obstet Gynecol, 83 (1):47-50.
- Ben-David B, Friedman M. 1999. Gabapentin therapy for vulvodynia. Anesth Analg, 89 (6):1459-1460.
- Bergeron C, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Lewin P. 1994. Vulvar vestibulitis. Lack of evidence for a human papillomavirus etiology. J Reprod Med, 39 (12):936-938.
- Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K. 1997a. Vulvar vestibulitis syndrome: a critical review. Clin J Pain, 13 (1):27-42.
- Bergeron S, Bouchard C, Fortier M, Binik YM, Khalife S. 1997b. The surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a follow-up study. J Sex Marital Ther, 23 (4):317-325.
- Bergeron S, Brown C, Lord MJ, Oala M, Binik YM, Khalife S. 2002. Physical therapy for vulvar vestibulitis syndrome: a retrospective study. J Sex Marital Ther, 28 (3):183-192.
- Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, Amsel R. 2001. A randomized comparison of group cognitive--behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. Pain, 91 (3):297-306.

- Berville S, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. 1997. [Treatment of vulvar vestibulitis by posterior vestibulectomy. Twelve case reports]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 26 (1):71-75.
- Bodden-Heidrich R, Kuppers V, Beckmann MW, Ozornek MH, Rechenberger I, Bender HG. 1999. Psychosomatic aspects of vulvodynia. Comparison with the chronic pelvic pain syndrome. *J Reprod Med*, 44 (5):411-416.
- Bohl TG. 1998. Vulvodynia and its differential diagnoses. *Semin Cutan Med Surg*, 17 (3):189-195.
- Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. 1998. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 46 (4):256-260.
- Bornstein J, Kaufman RH. 1989. [Perineoplasty for vulvar vestibulitis]. *Harefuah*, 116 (2):90-92.
- Bornstein J, Abramovici H. 1997. Combination of subtotal perineoplasty and interferon for the treatment of vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*, 44 (1):53-56.
- Bornstein J, Pascal B, Abramovici H. 1991. Treatment of a patient with vulvar vestibulitis by intramuscular interferon beta; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 42 (3):237-239.
- Bornstein J, Pascal B, Abramovici H. 1993. Intramuscular beta-interferon treatment for severe vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 38 (2):117-120.
- Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. 2004. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*, 58 (3):171-178.
- Bornstein J, Zarfati D, Goldik Z, al. e. 1994. Treatment of intractable vulvar vestibulitis. *Isr J Obstet Gynecol*, 5:149-152.
- Bornstein J, Zarfati D, Goldik Z, Abramovici H. 1995. Perineoplasty compared with vestibuloplasty for severe vulvar vestibulitis. *Br J Obstet Gynaecol*, 102 (8):652-655.
- Bornstein J, Zarfati D, Goldik Z, Abramovici H. 1999. Vulvar vestibulitis: physical or psychosexual problem? *Obstet Gynecol*, 93 (5 Pt 2):876-880.
- Bornstein J, Livnat G, Stolar Z, Abramovici H. 2000. Pure versus complicated vulvar vestibulitis: a randomized trial of fluconazole treatment. *Gynecol Obstet Invest*, 50 (3):194-197.
- Bornstein J, Pascal B, Sova Y, Rosenfeld Y, Abramovici H. 1990. [The vulvar clinic]. *Harefuah*, 119 (12):413-416.

- Bornstein J, Goldik Z, Stolar Z, Zarfati D, Abramovici H. 1997a. Predicting the outcome of surgical treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*, 89 (5 Pt 1):695-698.
- Bornstein J, Goldik Z, Alter Z, Zarfati D, Abramovici H. 1998. Persistent vulvar vestibulitis: the continuing challenge. *Obstet Gynecol Surv*, 53 (1):39-44.
- Bornstein J, Shapiro S, Goldshmid N, Goldik Z, Lahat N, Abramovici H. 1997b. Severe vulvar vestibulitis. Relation to HPV infection. *J Reprod Med*, 42 (8):514-518.
- Bornstein J, Shapiro S, Rahat M, Goldshmid N, Goldik Z, Abramovici H, Lahat N. 1996. Polymerase chain reaction search for viral etiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 175 (1):139-144.
- Bullock ML, Pheley AM, Kiresuk TJ, Lenz SK, Culliton PD. 1997. Characteristics and complaints of patients seeking therapy at a hospital-based alternative medicine clinic. *J Altern Complement Med*, 3 (1):31-37.
- Carter JE. 1998. Surgical treatment for chronic pelvic pain. *Jsls*, 2 (2):129-139.
- Chadha S, Gianotten WL, Drogendijk AC, Weijmar Schultz WC, Blindeman LA, van der Meijden WI. 1998. Histopathologic features of vulvar vestibulitis. *Int J Gynecol Pathol*, 17 (1):7-11.
- Chaim W, Meriwether C, Gonik B, Qureshi F, Sobel JD. 1996. Vulvar vestibulitis subjects undergoing surgical intervention: a descriptive analysis and histopathological correlates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 68 (1-2):165-168.
- Cooke IE. 1996. Finding the evidence. Aufl. Balliere, London:
- Curnow JS, Barron L, Morrison G, Sergeant P. 1996. Vulval algesiometer. *Med Biol Eng Comput*, 34 (3):266-269.
- Dalton VK, Haefner HK, Reed BD, Senapati S, Cook A. 2002. Victimization in patients with vulvar dysesthesia/vestibulodynia. Is there an increased prevalence? *J Reprod Med*, 47 (10):829-834.
- Danielsson I, Sjoberg I, Ostman C. 2001a. Acupuncture for the treatment of vulvar vestibulitis: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80 (5):437-441.
- Danielsson I, Eisemann M, Sjoberg I, Wikman M. 2001b. Vulvar vestibulitis: a multifactorial condition. *Bjog*, 108 (5):456-461.
- Davila GW, Shroyer KR. 1996. Topical 5-fluorouracil in the treatment of cervical human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest*, 41 (4):275-277.
- Hrsg. 1993. Introital dyspareunia caused by vulvar vestibulitis (Abstract). 12th International Congress of the ISSVD.

- Davis GD. 1989. The management of vulvar vestibulitis syndrome with the CO laser. *J Gynecol Surg*, 5 (873-875)
- Davis GD, Hutchison CV. 1999. Clinical management of vulvodynia. *Clin Obstet Gynecol*, 42 (2):221-233.
- de Deus JM, Focchi J, Stavale JN, de Lima GR. 1995. Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. *Obstet Gynecol*, 86 (5):758-763.
- Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. 1994. Identifying relevant studies for systematic reviews. *Bmj*, 309 (6964):1286-1291.
- Edwards L. 2003. New concepts in vulvodynia. *Am J Obstet Gynecol*, 189 (3 Suppl):S24-30.
- Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. 1997. Language bias in randomized controlled trials published in English and German. *Lancet*, 350:326-329.
- Ernst E, White AR, Wider B. 2002. Acupuncture for back pain: meta-analysis of randomised controlled trials and an update with data from the most recent studies. *Schmerz*, 16 (2):129-139.
- Eva LJ, Reid WM, MacLean AB, Morrison GD. 1999. Assessment of response to treatment in vulvar vestibulitis syndrome by means of the vulvar algometer. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (1):99-102.
- Fischer G, Spurrett B, Fischer A. 1995. The chronically symptomatic vulva: aetiology and management. *Br J Obstet Gynaecol*, 102 (10):773-779.
- Fischer GO. 1996. The commonest causes of symptomatic vulvar disease: a dermatologist's perspective. *Australas J Dermatol*, 37 (1):12-18.
- Fitzpatrick CC, DeLancey JO, Elkins TE, McGuire EJ. 1993. Vulvar vestibulitis and interstitial cystitis: a disorder of urogenital sinus-derived epithelium? *Obstet Gynecol*, 81 (5 ( Pt 2)):860-862.
- Friedrich EG, Jr. 1987. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med*, 32 (2):110-114.
- Friedrich EG, Jr. 1988. Therapeutic studies on vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 33 (6):514-518.
- Furlonge CB, Thin RN, Evans BE, McKee PH. 1991. Vulvar vestibulitis syndrome: a clinico-pathological study. *Br J Obstet Gynaecol*, 98 (7):703-706.
- Gaunt G, Good A, Stanhope CR. 2003. Vestibulectomy for vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 48:591-595.

- Gentile G, Formelli G, Pelusi G, Flamigni C. 1997. Is vestibular micropapillomatosis associated with human papillomavirus infection? *Eur J Gynaecol Oncol*, 18 (6):523-525.
- Gerber S, Hirrlinger B. 2004. Vulvodynie und Vulvovestibulitis. Leitfaden für eine standardisierte Differentialdiagnostik und adäquate Behandlung. *Gynäkologie*, 6:9-11.
- Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. 2002. A deficiency in interferon-alpha production in women with vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol*, 186 (3):361-364.
- Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. 2004. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol*, 104 (1):126-133.
- Glass G. 1976. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5:3-8.
- Glazer H, MacConkey D. 1996. Functional rehabilitation of pelvic floor muscles: a challenge to tradition. *Urol Nurs*, 16 (2):68-69.
- Glazer HI. 2000. Dysesthetic vulvodynia. Long-term follow-up after treatment with surface electromyography-assisted pelvic floor muscle rehabilitation. *J Reprod Med*, 45 (10):798-802.
- Glazer HI, Marinoff SM, Sleight IJ. 2002. Web-Enabled Glazer Surface Electromyographic Protocol for the Remote Real-time Assessment and Rehabilitation of Pelvic Floor Dysfunction in Vulvar Vestibulitis Syndrome. *J Reprod Med*, 47 (9):728-730.
- Glazer HI, Jantos M, Hartmann EH, Swencionis C. 1998. Electromyographic comparisons of the pelvic floor in women with dysesthetic vulvodynia and asymptomatic women. *J Reprod Med*, 43 (11):959-962.
- Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, Hertz R, Young AW. 1995. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med*, 40 (4):283-290.
- Goetsch MF. 1991. Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecologic practice population. *Am J Obstet Gynecol*, 164 (6 Pt 1):1609-1614; discussion 1614-1616.
- Goetsch MF. 1996. Simplified surgical revision of the vulvar vestibule for vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol*, 174 (6):1701-1705; discussion 1705-1707.
- Gordon W, Marek J, Glazer H. 1997. Establishing the diagnosis of vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 42:157-160.

- Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ. 2002. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG*, 109 (8):863-866.
- Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer EZ. 2004. Primary and secondary vulvar vestibulitis syndrome: systemic pain perception and psychophysical characteristics. *Am J Obstet Gynecol*, 191 (1):138-142.
- Greenstein A, Sarig J, Chen J, Matzkin H, Lessing JB, Abramov L. 2005. Childhood nocturnal enuresis in vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med*, 50 (1):49-52.
- Gunter J, Brewer A, Tawfik O. 2004. Botulinum Toxin A for Vulvodynia: A case report. *J Pain*, 5 (4):238-240.
- Haefner HK. 2000. Critique of new gynecologic surgical procedures: surgery for vulvar vestibulitis. *Clin Obstet Gynecol*, 43 (3):689-700.
- Haefner HK, Collins ME, Davis GD, Edwards L, Foster DC, Hartmann ED, Kaufman RH, Lynch PJ, Margesson LJ, Moyal-Barracco M, C.K. P, Stewart EG, Wilkinson EJ. 2004. The vulvodynia guideline. *LJ Low Genit Tract Dis*, 9 (1):40-51.
- Hansen A, Carr K, Jensen JT. 2002. Characteristics and initial diagnosis in women presenting to referral center for vulvovaginal disorders in 1996-2000. *J Reprod Med*, 47 (10):854-860.
- Hartmann E, Nelson C. 2001. The perceived effectiveness of physical therapy treatment on women complaining of chronic vulvar pain and diagnosed with either vulvar vestibulitis syndrome or dysesthetic vulvodynia. *J Sect Womens health*, 25:13-18.
- Heller DS, Randolph P, Young A, Tancer ML, Fromer D. 1997. The cutaneous-vulvar clinic revisited: a 5-year experience of the Columbia Presbyterian Medical Center Cutaneous-Vulvar Service. *Dermatology*, 195 (1):26-29.
- Hohenleutner U, Landthaler M. 1998. Lasertechnologie in der Dermatologie: Quo vadis- Wissenschaft oder Geschäft. *Hautarzt*, 49:623-625.
- Horowitz BJ. 1989. Interferon therapy for condylomatous vulvitis. *Obstet Gynecol*, 73 (3 Pt 1):446-448.
- Innamaa A, Nunns D. 2005. The management of vulval pain syndromes. *Hosp Med*, 66 (1):23-26.
- Irnich D, Beyer A. 2002. Neurobiological mechanism of acupuncture analgesia. *Schmerz*, 16 (2):93-102.
- ISSVD. 1984. Burning vulva syndrome: Report of the ISSVD task force. *J Reprod Med*, 29:457.



- Jones KD, Lehr ST. 1994. Vulvodynia: diagnostic techniques and treatment modalities. *Nurse Pract*, 19 (4):34, 37-46.
- Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, Sator MO, Schneider B, Gitsch G. 1997. Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosus. *Obstet Gynecol*, 89 (2):297-299.
- Juni P, Altman DG, Egger M. 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj*, 323 (7303):42-46.
- Kandyba K, Binik YM. 2003. Hypnotherapy as a treatment for vulvar vestibulitis syndrome: a case report. *J Sex Marital Ther*, 29 (3):237-242.
- Kegel A. 1948. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol*, 56:238-248.
- Kehoe S, Luesley D. 1999. Vulvar vestibulitis treated by modified vestibulectomy. *Int J Gynaecol Obstet*, 64 (2):147-152.
- Kent HL, Wisniewski PM. 1990. Interferon for vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 35 (12):1138-1140.
- King PM, Myers CA, Ling FW, al. e. 1991. Musculoskeletal factors in chronic pelvic pain. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 12 (Suppl):87-98.
- Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlow CW, Corey L. 1992. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation Procedures. *N Eng J Med*, 326:1533-1539.
- Larsen J, Peters K, Petersen CS, Damkjaer K, Albrechtsen J, Weismann K. 1993. Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with koilocytosis. *Acta Derm Venereol*, 73 (5):385-387.
- Lewis FM, Harrington CI. 1997. Use of magnetic resonance imaging in vulvodynia. *J Reprod Med*, 42 (3):169.
- Lotery HE, McClure N, Galask RP. 2004. Vulvodynia. *Lancet*, 363 (9414):1058-1060.
- Lowenstein L, Vardi Y, Deutsch M, Friedman M, Gruenwald I, Granot M, Sprecher E, Yarnitsky D. 2004. Vulvar vestibulitis severity - assessment by sensory and pain testing modalities. *Pain*, 107:47-53.
- Lundqvist EN, Hofer PA, Olofsson JI, Sjoberg I. 1997. Is vulvar vestibulitis an inflammatory condition? A comparison of histological findings in affected and healthy women. *Acta Derm Venereol*, 77 (4):319-322.
- Mann MS, Kaufman RH, Brown D, Jr., Adam E. 1992. Vulvar vestibulitis: significant clinical variables and treatment outcome. *Obstet Gynecol*, 79 (1):122-125.

- Mariani L. 2002. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview of non-surgical treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101 (2):109-112.
- Marinoff SC, Turner ML. 1986. Hypersensitivity to vaginal candidiasis or treatment vehicles in the pathogenesis of minor vestibular gland syndrome. *J Reprod Med*, 31 (9):796-799.
- Marinoff SC, Turner ML. 1991. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (4 Pt 2):1228-1233.
- Marinoff SC, Turner ML. 1992. Vulvar vestibulitis syndrome. *Dermatol Clin*, 10 (2):435-444.
- Marinoff SC, Turner ML, Hirsch RP, Richard G. 1993. Intralesional alpha interferon. Cost-effective therapy for vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med*, 38 (1):19-24.
- Masheb RM, Nash JM, Brondolo E, Kerns RD. 2000. Vulvodynia: an introduction and critical review of a chronic pain condition. *Pain*, 86 (1-2):3-10.
- Masterson BJ, Galask RP, Ballas ZK. 1996. Natural killer cell junction in woman with vestibulitis. *J Reprod Med*, 41:562-568.
- McCormack WM. 1990. Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis. *J Reprod Med*, 35 (9):873-876.
- McCormack WM, Spence MR. 1999. Evaluation of the surgical treatment of vulvar vestibulitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 86 (2):135-138.
- McKay E, Kaufman RH, Doctor U, Berkova Z, Glazer H, Redko V. 2001. Treating vulvar vestibulitis with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med*, 46 (4):337-342.
- McKay M. 1985. Vulvodynia versus pruritus vulvae. *Clin Obstet Gynecol*, 28 (1):123-133.
- McKay M. 1988. Subsets of vulvodynia. *J Reprod Med*, 33 (8):695-698.
- McKay M. 1989. Vulvodynia. A multifactorial clinical problem. *Arch Dermatol*, 125 (2):256-262.
- McKay M. 1991. Vulvitis and vulvovaginitis: cutaneous considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (4 Pt 2):1176-1182.
- McKay M. 1992. Vulvodynia. Diagnostic patterns. *Dermatol Clin*, 10 (2):423-433.
- McKay M. 1993. Dysesthetic ("essential") vulvodynia. Treatment with amitriptyline. *J Reprod Med*, 38 (1):9-13.
- McKay M, Frankman O, Horowitz BJ, Lecart C, Micheletti L, Ridley CM, Turner ML, Woodruff JD. 1991. Vulvar vestibulitis and vestibular papillomatosis. Report of the ISSVD Committee on Vulvodynia. *J Reprod Med*, 36 (6):413-415.

- Meana M, Bink YM. 1994. Painful coitus: a review of female dyspareunia. *J Nerv Ment Dis*, 18:264-272.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allais G, Vickers A, Berman B. 1999. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trails. *Cephalalgia*, 19 (9):779-786.
- Melmed MH, Solomons CC. 1993. Low oxalate diet and calcium citrate for vulvar vestibulitis. *Proceedings of the 12th Congress of the ISSVD. Book of Abstracts*:35.
- Metts JF. 1999. Vulvodynia and vulvar vestibulitis: challenges in diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 59 (6):1547-1556, 1561-1562.
- Metts JF. 2001. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome. *Am Fam Physician*, 64 (7):1199-1206.
- Michlewitz H, Kennison RD, Turksoy RN, Fertitta LC. 1989. Vulvar vestibulitis--subgroup with Bartholin gland duct inflammation. *Obstet Gynecol*, 73 (3 Pt 1):410-413.
- Morrison GD, Adams SJ, Curnow JS, Parsons RJ, Sargeant P, Frost TA. 1996. A preliminary study of topical ketoconazole in vulval vestibulitis syndrome. *J Dermatol Treatment*, 7
- Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2004. 2003 ISSVD Terminology and Classification of Vulvodynia. *J Reprod Med*, 49 (10):772-777.
- Munday P. 2001. Response to treatment in dysaesthetic vulvodynia. *J Obstet Gynaecol*, 21 (6):610-613.
- Murina F, Tassan P, Roberti P, Bianco V. 2001. Treatment of vulvar vestibulitis with submucous infiltrations of methylprednisolone and lidocaine. An alternative approach. *J Reprod Med*, 46 (8):713-716.
- Murphy D, Redman C, Thomas E. 2002. Essential vulvodynia (vulval pain). *Clin Evid*, Dec (8):1875-1877.
- Nunns D, Mandal D. 1996. Tri-chloroacetic acid: a cause of vulvar vestibulitis. *Acta Derm Venereol*, 76 (4):334-335.
- Nunns D, Mandal D. 1997. Psychological and psychosexual aspects of vulvar vestibulitis. *Genitourin Med*, 73 (6):541-544.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Weitz MV, Leaman DJ, Small MJ, Gelone SP. 2001. Cromolyn cream for recalcitrant idiopathic vulvar vestibulitis: results of a placebo controlled study. *Sex Transm Infect*, 77 (1):53-57.

- O'Hare PM, Sherertz EF. 2000. Vulvodynia: a dermatologist's perspective with emphasis on an irritant contact dermatitis component. *J Womens Health Gend Based Med*, 9 (5):565-569.
- Ostergard DR. 1990. Vestibulitis: a cause of dyspareunia. *Med Aspects Hum Sex*, 24:36-39.
- Paavonen J. 1995. Diagnosis and treatment of vulvodynia. *Ann Med*, 27 (2):175-181.
- Pagano R. 1999. Vulvar vestibulitis syndrome: an often unrecognized cause of dyspareunia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 39 (1):79-83.
- Peckham BM, Maki DG, Patterson JJ, Hafez GR. 1986. Focal vulvitis: a characteristic syndrome and cause of dyspareunia. Features, natural history, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 154 (4):855-864.
- Petersen EE. 2005. Vulvovaginal diseases: differentiation between treatable infections and other causes. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*, 45:5-13.
- Powell J, Wojnarowska F. 1999. Acupuncture for vulvodynia. *J R Soc Med*, 92 (11):579-581.
- Prayson RA, Stoler MH, Hart WR. 1995. Vulvar vestibulitis: A histopathologic study of 36 cases, including human papillomavirus in situ hybridization analysis. *Am J Surg pathol*, 19:154-160.
- Reed BD, Haefner HK, Cantor L. 2003. Vulvar dysesthesia (vulvodynia). A follow-up study. *J Reprod Med*, 48:409-416.
- Reid R. 1996. The management of genital condylomas, intraepithelial neoplasia, and vulvodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23 (4):917-991.
- Reid R, Greenberg MD, Daoud Y, Husain M, Selvaggi S, Wilkinson E. 1988. Colposcopic findings in women with vulvar pain syndromes. A preliminary report. *J Reprod Med*, 33 (6):523-532.
- Reid R, Omoto KH, Precop SL, Berman NR, Rutledge LH, Dean SM, Pleatman M. 1995. Flashlamp-excited dye laser therapy of idiopathic vulvodynia is safe and efficacious. *Am J Obstet Gynecol*, 172 (6):1684-1996; discussion 1696-1701.
- Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Husain M, Willett J, Daoud Y, Temple G, Stanhope CR, Sherman AI, Phibbs GD, et al. 1987. Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol*, 156 (1):212-222.

- Reissing M, Binik YM, Khalife S, Cohen D. 2001. Spasm and muscular tension in woman with vaginismus, vulvar vestibulitis syndrome and matched controls. unpublished manuscript, McGill University
- Ripoll E, Mahowald D. 2002. Hatha Yoga therapy management of urologic disorders. *World J Urol*, 20 (5):306-309.
- Riva JM, Sedlacek TV, Cunnane MF, Mangan CE. 1989. Extended carbon dioxide laser vaporization in the treatment of subclinical papillomavirus infection of the lower genital tract. *Obstet Gynecol*, 73 (1):25-30.
- Rogstad KE. 2000. Vulvar vestibulitis: aetiology, diagnosis and treatment. *Int J STD AIDS*, 11 (9):557-562.
- Rosenman SD. 2002. Vulvar vestibulitis: a reappraisal. *Conn Med*, 66 (589-593)
- Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. 1996. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain*, 12 (1):56-58.
- Rumsfield JA, West DP. 1991. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *Dicp*, 25 (4):381-387.
- Sadownik LA. 2000. Clinical profile of vulvodynia patients. A prospective study of 300 patients. *J Reprod Med*, 45 (8):679-684.
- Sandkühler J. 2001. Schmerzgedächtnis- Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 42:A2725-A2730.
- Sarma AV, Foxman B, Bayirli B, Haefner H, Sobel JD. 1999. Epidemiology of vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case- control study. *Sex Transm Infect*, 75 (5):320-326.
- Scheinfeld N. 2003. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol*, 42 (6):491-495.
- Schmidt S, Bauer A, Greif C, Merker A, Elsner P, Strauss B. 2001. Vulvar pain. Psychological profiles and treatment responses. *J Reprod Med*, 46 (4):377-384.
- Schneider D, Yaron M, Bukovsky I, Soffer Y, Halperin R. 2001. Outcome of surgical treatment for superficial dyspareunia from vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 46 (3):227-231.
- Schover LR, Youngs DD, Cannata R. 1992. Psychosexual aspects of the evaluation and management of vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol*, 167 (3):630-636.
- Secor RM, Fertitta L. 1992. Vulvar vestibulitis syndrome. *Nurse Pract Forum*, 3 (3):161-168.
- Segal D, Tifheret H, Lazer S. 2003. Submucous infiltration of betamethasone and lidocaine in the treatment of vulvar vestibulitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 107:105-106.

- Shafi MI, Finn C, Luesley DM, Jordan JA, Rollason TP. 1990. Carbon dioxide laser treatment for vulval papillomatosis (vulvodynia). *Br J Obstet Gynaecol*, 97 (12):1148-1150.
- Sjoberg I, Lundqvist EN. 1997. Vulvar vestibulitis in the north of sweden: an epidemiologic case-control study. *J Reprod Med*, 42:166-168.
- Smart OC, MacLean AB. 2003. Vulvodynia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 15 (6):497-500.
- Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, J. R-M. 2002. Case-control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 10 (4):193-202.
- Solomons CC, Melmed MH, Heitler SM. 1991. Calcium citrate for vulvar vestibulitis. A case report. *J Reprod Med*, 36 (12):879-882.
- Sonnendecker EW, Sonnendecker HE, Wright CA, Simon GB. 1993. Recalcitrant vulvodynia. A clinicopathological study. *S Afr Med J*, 83 (10):730-733.
- Stewart DE, Reicher AE, Gerulath AH, Boydell KM. 1994. Vulvodynia and psychological distress. *Obstet Gynecol*, 84 (4):587-590.
- Stewart EG. 2001. Vulvodynia: diagnosing and managing generalized dysesthesia. *OBG Management online*, 6
- Stolar AG, Stewart JT. 2002. Nortriptyline for Depression and Vulvodynia. *Am J Psychiatry*, 159 (2):316-317.
- Sullivan AK, Straughair GJ, Marwood RP, Staughton RC, Barton SE. 1999. A multidisciplinary vulva clinic: the role of genito-urinary medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 13 (1):36-40.
- Trutnovsky G, Law C, Simpson JM, Mindel A. 2001. Use of complementary therapies in a sexual health clinic setting. *Int J STD AIDS*, 12 (5):307-309.
- Tschanz C, Salomon D, Skaria A, Masouye I, Vecchietti GL, Harms M. 2001. Vulvodynia after CO2 laser treatment of the female genital mucosa. *Dermatology*, 202 (4):371-372.
- Turner ML, Marinoff SC. 1988. Association of human papillomavirus with vulvodynia and the vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med*, 33 (6):533-537.
- Turner MLC, Marinoff SM. 1992. General principles in the diagnosis and treatment of vulvar diseases. *Dermatol Clin*, 10:275-281.
- Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. 2003. Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermatol*, 148 (5):1021-1027.

- Umpierre SA, Kaufman RH, Adam E, Woods KV, Adler-Storthz K. 1991. Human papillomavirus DNA in tissue biopsy specimens of vulvar vestibulitis patients treated with interferon. *Obstet Gynecol*, 78 (4):693-695.
- von Korff M, LeResche L, Dworkin SF. 1993. First onset of common pain symptoms: a prospective study of depression as a risk factor. *Pain*, 55:251-258.
- Walsh KE, Berman JR, Berman LA, Vierregger K. 2002. Safety and efficacy of topical nitroglycerin for treatment of vulvar pain in women with vulvodynia: a pilot study. *J Gend Specif Med*, 5 (4):21-27.
- Weijmar Schultz WC, Gianotten WL, van der Meijden WI, van de Wiel HB, Blindeman L, Chadha S, Drogendijk AC. 1996. Behavioral approach with or without surgical intervention to the vulvar vestibulitis syndrome: a prospective randomized and non-randomized study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 17 (3):143-148.
- Welsh BM, Berzins KN, Cook KA, Fairley CK. 2003. Management of common vulval conditions. *Med J Aust*, 178 (8):391-395.
- Wesselmann U, Reich SG. 1996. The dynias. *Semin Neurol*, 16 (1):63-74.
- Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. 1997. The urogenital and rectal pain syndromes. *Pain*, 73 (3):269-294.
- Westrom L. 1991. Vulvar vestibulitis. *Lancet*, 338 (8774):1088.
- Westrom LV, Willen R. 1998. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 91 (4):572-576.
- White G. 2003. A review of controlled trials of acupuncture for women's reproductive health care. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 29 (4):233-236.
- White G, Jantos M, Glazer H. 1997. Establishing the diagnosis of vulvar vestibulitis. *J Reprod Med*, 42 (3):157-160.
- Wilkinson EJ, Guerrero E, Daniel R, Shah K, Stone IK, Hardt NS, Friedrich EG, Jr. 1993. Vulvar vestibulitis is rarely associated with human papillomavirus infection types 6, 11, 16, or 18. *Int J Gynecol Pathol*, 12 (4):344-349.
- Wines N. 2002. Strategies required to improve the management of chronic vulvar discomfort in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 42:75-78.
- Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. 1988. Recurrent vaginitis as a result of sexual transmission of IgE antibodies. *Am J Obstet Gynecol*, 159 (1):32-36.
- Woodruff JD, Parmley TH. 1983. Infection of the minor vestibular gland. *Obstet Gynecol*, 62 (5):609-612.
- Woodruff JD, Genardy R, Poliakoff S. 1981. Treatment of dyspareunia and vaginal outlet distortions by perineoplasty. *Obstet Gynecol*, 57:750-754.

- Woollam CH, Jackson AO. 1998. Acupuncture in the management of chronic pain. *Anaesthesia*, 53 (6):593-595.
- Yamashita S, Sato S, Kakiuchi Y, Miyabe M, Yamaguchi H. 2002. Lidocaine toxicity during frequent viscous lidocaine use for painful tongue ulcer. *J Pain Symptom Manage*, 24:543-545.
- Zolnoun DA, Hartmann KE, Steege JF. 2003. Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*, 102 (1):84-87.



## 8. Anhang

### 8.1 Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Greif
Vorname:	Cathleen
Geburtsdatum:	17.12.1971
Geburtsort:	Blankenburg
Nationalität:	deutsch
Wohnort:	Luise-Seidler-Strasse 40, 07749 Jena
Familienstand:	ledig, 2 Kinder

#### Schul Ausbildung:

1978-1988	Polytechnische Oberschule Thale
1988-1990	Erweiterte Oberschule in Quedlinburg

#### Hochschulstudium:

9/90-8/91	Vorpraktikum zum Medizinstudium im Kreiskrankenhaus Quedlinburg- Abteilung Aseptische Chirurgie
10/ 91-10/97	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit 4 monatigem Praktikum an der Hautklinik des Universitätsspitals Zürich, Schweiz
9/93	Physikum
9/94	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9/96	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/97	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

#### Beruflicher Werdegang:

12/97-3/04	Facharztausbildung an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Jena
4/04	Prüfung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie
seit 6/04	Mitarbeiterin der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der GE Andrologie der Jenapharm GmbH & Co.KG
seit 6/06	Mutterschutz und Elternzeit

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## **8.2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen und wissenschaftliche Vorträge**

- **Originale**

Dummer R, Graf P, Greif C, Burg G (1998) Treatment of Vascular Lesions Using the VersaPulse® Variable Pulse Width Frequency Doubled Neodymium: YAG Laser. *Dermatology* 197: 158-161

Greif C, Wigger-Alberti W, Arens-Corell M, Elsner P (1998) Beurteilung einer Körperlotion für trockene und empfindliche Haut- eine Anwendungsbeobachtung-. *Kosmetische Medizin* 19: 24-28

Fischer T, Greif C, Wigger-Alberti W, Elsner P (1998) Instrumentelle Methoden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kosmetika. *Akt. Dermatologie* 24: 243-250

Greif C, Wigger-Alberti W, Elsner P (1998) Möglichkeiten des beruflichen Hautschutzes. *Wehrmed. Mschr* 42: 97-100

Greif C, Elsner P (1998) Condylomata gigantea Buschke-Löwenstein. *Dia-Klinik. Colloquium Allergologicum Jena*

Greif C, Bauer A (2000) Wenn der Pilz kein Pilz ist- Krankheitsbilder einer Genitaldermatosensprechstunde. *ÄP Gynäkologie* 5: 28-29

Greif C, Bauer A (2000) Wenn der Pilz kein Pilz ist- Krankheitsbilder einer Genitaldermatosensprechstunde. *ÄP Dermatologie* 4: 31-32

Schmidt S, Bauer A, Greif C, Merker A, Elsner P, Strauß B (2001) Vulvar pain. Psychological profiles and treatment responses. *J Reprod Med* Apr;46(4):377-384

- **Buchbeitrag**

Greif C, Wigger-Alberti W, Elsner P (2000) Emollients and Barrier Creams in the Prevention of Hand Ekzema. In Menné T, Maibach HI (eds) *Hand Eczema Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: 323-331

- **Vortrag**

Greif C, Bauer A, Elsner P (2003) Diagnostik und Therapie entzündlicher Erkrankungen. 17. Tagung der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie, UKE Hamburg, Deutschland, 18.-21. September 2003

- **Posterpräsentationen**

Greif C, Caduff L, Wigger-Alberti W, Elsner P (1998) Experimentally-induced irritant contact dermatitis in the evaluation of the efficacy of protective creams. Fourth Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Helsinki, Finland, 8-11 July 1998

Greif C, Bauer A, Elsner P (1998) Vulval diseases need interdisziplinäry approach. European College for the Study of Vulval Diseases, Paris, France, 23./ 24.10.1998

Greif C, Bauer A, Wollina U (1998) Kombinierte Typ I und Typ IV Sensibilisierung auf Methylmethacrylat vorkommend in Zahnprothesen. 14. Kongress Fortschritte der Allergologie, Immunologie und Dermatologie, Davos, Schweiz, 9.-12. September 1998

Greif C, Bauer A, Wigger-Alberti W, Elsner P (1999) Condylomata gigantea Buschke-Löwenstein. 40. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hamburg, Deutschland, 12.-15. Mai 1999

Greif C, Bauer A, Elsner P (2000) Giant condylomata acuminata Buschke- Löwenstein, 3rd Congress and Postgraduate Course for the Study of Vulval Diseases (ECSVD), 25.-27. Mai 2000, Jena

Greif C, Bauer A, Elsner P (2001) Lichen sclerosus et atrophicus- Symptomatik, Diagnostik, Therapie- 3. Tagung der Region Südost Deutsche Dermatologische Akademie (DDA), 23./ 24. November 2001, Weimar

### **8.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. med. Andrea Bauer (Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

#### **8.4 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Elsner, Direktor der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Universität Jena ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Durchsicht dieser Arbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Andrea Bauer, Oberärztin an der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Universität Jena für die hervorragende Betreuung sowie fachliche und freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie ein herzliches Dankeschön sagen, welche durch ihre Unterstützung das Zustandekommen der Arbeit ermöglicht hat.